Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Nephrologie
Leiter: Prof. Dr. B. Grabensee

ÜBER DEN UNGEWÖHNLICHEN VERLAUF EINER ENTZÜNDLICHEN ARTERIOPATHIE

Ein kasuistischer Beitrag

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Dalton Macaulay

1985

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan Prof. Hopf
Referent: Prof. Dr. Grabensee
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Lenz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Nephrologie
Leiter: Prof. Dr. B. Grabensee

ÜBER DEN UNGEWÖHNLICHEN VERLAUF EINER ENTZÜNDLICHEN ARTERIOPATHIE

Ein kasuistischer Beitrag

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Dalton Macaulay

1985

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan Prof. Hopf
Referent: Prof. Dr. Grabensee
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Lenz

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	1
Terminologie	2
Historisches	3
Histomorphologie der Arterien und Venen	6
Histopathologie	9
Ätiologie und Pathogenese	14
Krankheitsbilder	22
Diagnose	34
Differentialdiagnose	35
Therapie	36
Kasuistik	37
Diskussion	51
Zusammenfassung	75
Literaturverzeichnis	77

EINLEITUNG

"Obliterierende Arterienerkrankungen" ist ein unverbindlicher Oberbegriff für alle Krankheitsbilder, bei denen es durch organische Arterienveränderungen zu segmentalen Lumeneinengungen und Verschlüssen kommt. Alle Bereiche des Gefäßbaumes können von solchen Veränderungen betroffen werden. In manchen Fällen sind in gleicher Weise Venen mitbefallen. Es wird in der Regel zwischen entzündlichen Verlaufsformen, Angiitiden bzw. neuerdings Vaskulitiden und einer degenerativen, der obliterierenden Arteriosklerose (Atherosklerose), unterschieden.

Unter dem Sammelbegriff Panarteriitiden sei jene Gruppe von Krankheitsbildern verstanden, deren gemeinsames histopathologisches Merkmal entzündliches Befallensein aller Wandschichten kleiner und/oder größerer Arterien, nicht selten auch von Venen ist. Die entzündlichen Gefäßveränderungen induzieren in den betroffenen Segmenten praktisch immer auch thrombotische Wandabscheidungen.

Beim gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse läßt sich nicht sagen, inwieweit die verschiedenen Krankheiten Erkrankungen sui generis oder Varianten einer nosologischen Einheit sind. Klinisch und pathologisch-anatomisch bestehen fließende Übergänge zwischen den obliterierenden Arteriopathien, die teilweise eine genaue diagnostische Klassifikation erheblich erschweren. Anhand eines ungewöhnlichen Verlaufs einer solchen entzündlichen Arterienerkrankung soll die klinisch-diagnostische Problematik dargestellt werden. In diesem Fall konnte schon während des klinischen Verlaufs keine Diagnose gestellt werden.

Nach dem letalen Ausgang ergab sich bei der histopathologischen Untersuchung das Bild einer Arteriopathie, wahrscheinlich entzündlicher Genese, wobei eine genaue Einordnung der gefundenen Gefäßveränderungen weder zum Bild der Panarteriitis nodosa noch zu dem einer Thrombangiitis obliterans zu gelingen schien. Die hier retrospektiv vorgenommene Betrachtung ist der Versuch, anhand der klinischen und postmortal erhobenen Befunde eine klare Diagnose des Krankheitsbildes zu ermöglichen.

TERMINOLOGIE

Die Terminologie bei den entzündlichen Arterienerkrankungen war sehr uneinheitlich. Die ursprüngliche Benennung Periarteriitis nodosa wurde erst im 20. Jahrhundert teilweise durch andere Bezeichnungen ersetzt, wie Polyarteriitis acuta nodosa (FERRARI - 40), Meso-Periarteriitis (HART - 61; KÜNNE - 83), Arteriitis nodosa (BEITZKE - 7), Panarteritis (SHICK und KVALE - 146), nekrotisierende Angiitis (ZEEK u. Mitarb. - 179), diffuse nekrotisierende Panangiitis (LIAN und SIGUIER - 92), Polyvasculitis (KNOWLES u. Mitarb. - 80), hypersensitivity angiitis (EDGE u. Mitarb. - 34), allergische Vasculitis (SZYMANSKI - 162), Polyarteriitis nodosa (STROEBE - 161).
Im deutschen bzw. angelsächsischen Schrifttum hat sich der Terminus Panarteriitis bzw. Polyarteriitis nodosa durchgesetzt.

Von WINIWARTER (176) hat zuerst den Namen "Endarteriitis obliterans" eingeführt. Davon abweichend will BUERGER (12) mit der von ihm geprägten Bezeichnung "Thromboangiitis obliterans" vor allem den pathogenetisch seiner Ansicht nach primären Thrombosierungsprozeß hervorheben. RATSCHOW (130) empfahl den Namen "Endoangiitis obliterans". Es folgten weitere Bezeichnungen wie primäre distale nekrotisierende Endarteriolitis (MARTORELL - 100), Neuroangiitis fibrosa obliterans (YANOVSKY - 178), Endarteriose (FONTAINE - 41). Im deutschen Sprachraum scheint der Name Thrombangiitis obliterans (Morbus v. Winiwarter-Buerger) sich durchgesetzt zu haben.

HISTORISCHES

Obgleich panangiitische Veränderungen bereits von PELLETAN (122) und ROKITANSKY (137) unter anderer Bezeichnung beschrieben wurden, gelten KUSSMAUL und MAIER (85) seit 1866 mit ihrer Publikation "über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung, die mit Morbus Brightii und rapid forthschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht" als die eigentlichen Erstbeschreiber der Panarteriitis nodosa.

Aus den Jahren 1871 und 1879 stammen Berichte von v. BILLROTH (8) und seinem Schüler v. WINIWARTER (176) über einige Fälle von Beingangrän infolge "Endarteriitis und Endophlebitis". In diesen Untersuchungen wurde erstmals auf die Beteiligung des Venensystems an der Erkrankung hingewiesen. Der Begriff "Endarteriitis obliterans" wurde 1876 von

FRIEDLÄNDER (42) geprägt. V. WINIWARTER sah das Wesen der Erkrankung in einer primären Gefäßwandentzündung, vor allem der Gefäßinnenhaut, mit sekundärer Thrombose. Z. v. MANTEUFFEL (182) widersprach 1891 dieser Auffassung von der Pathogenese. Er sah die obstruktiven Gefäßthromben auf dem Boden kleinster "arteriosklerotischer Intimaveränderungen", also unabhängig von entzündlichen Prozessen, entstehen. WEISS (169) und BUNGE (15) kamen aufgrund ihrer Untersuchungen, ebenso wie WIETING (173), zu der gleichen Auffassung. BORCHARD (11) hielt dagegen, etwa zur gleichen Zeit, an der pathologischen Vorstellung v. WINIWARTER's fest. Er wies auch erstmals darauf hin, daß die mit Thrombose komplizierte Endangiitis nicht allein die Gliedmaßen, sondern den ganzen Organismus betrifft. Im Jahre 1908 berichtete L. BUERGER (12) über 30 Fälle von "juvenilem Extremitätenbrand" und bezeichnete die von ihm vorgefundenen Gefäßveränderungen unter Betonung der thrombotischen Prozesse als "Thromboangiitis obliterans". 1910 stellte BUERGER (13) die Beteiligung der Venen an dem thrombangiitischen Prozeß der Gliedmaßenarterien in Form der "Thrombophlebitis nigrams" besonders heraus. In die Folgezeit fielen die gründlichen morphologischen Untersuchungen der entzündlichen Gefäßprozesse durch DIETRICH (22), DÜRCK (31), SIEGMUND (150), GRÜBER (57) und PERLA (123). Bedeutsam wurden vor allem die pathogenetischen Arbeiten von SIEGMUND (151), DIETRICH (23) und NORDMANN (110), die im Tierexperiment zeigten, daß Angiitiden auch durch wiederholte Anwendung abgetöteter Bakterien, wie ganz allgemein artfremder Eiweißkörper entstehen können. Darauf fußend deuteten SIEGMUND (152), GRÜBER (58) und RÖSSLE (138) die Gefäßentzündungen als Ausdruck einer allergisch-hyperergischen Reaktion der Gefäßwand.

Seit Mitte der dreißiger Jahre waren immer mehr Veröffentlichungen erschienen, die eine Manifestation end- und thrombangiitischer Prozesse an den viszeralen Gefäßabschnitten aufzeigten. Unter anderem erkannten GRIESHAMMER (55) und FAHR (38) dann die sogenannte maligne Nephrosklerose als eine besondere Lokalisation end- bzw. periarteriitischer Prozesse.

ASANG und MITTELMEIER (1) haben einen Überblick über die Verteilung des Krankheitsprozesses auf die einzelnen Strombahngebiete und seine klinische Symptomatologie gegeben.

Nachdem lange Zeit eine kontroverse Meinung über die Abgrenzung der entzündlichen Gefäßerkrankungen von den arteriosklerotischen geherrscht hatte, konnte ZEEK (180) im Jahre 1953 eine gültige Klassifikation veröffentlichen, wobei sie allerdings erstmals den Begriff der "nekrotisierenden Vasculitiden" prägte.

Inzwischen sind sämtliche Gefäßerkrankungen in dieser Klassifikation aufgenommen worden. Sogar die Thrombangiitis obliterans wurde als eigenständige Krankheit anerkannt (MCKUSICK - 103), was zuvor manche Autoren stark angezweifelt hatten. (WESSLER - 170, 171; EISEN - 35).

HISTOMORPHOLOGIE DER ARTERIEN UND VENEN

Die Arterien

Eine Arterie besteht aus drei Schichten: einer inneren, mittleren und einer äußeren Schicht.

1. Die innere Schicht = Tunika intima oder Intima stellt die innerste Gefäßschicht dar und ist mit einem Endothelüberzug zum Gefäßlumen hin begrenzt. Unter dem Endothel folgt eine dünne Lage von Bindegewebe mit zahlreichen längsverlaufenden elastischen Fasern. Diese Schicht wird Membrana elastica interna oder kurz Elastica interna genannt. Man erkennt die Elastica interna mikroskopisch sofort an ihrem gewellten Verlauf.

2. Die mittlere Schicht = Tunika media oder muscularis ist bei den Arterien besonders auffallend. Sie besteht aus einer dichten Lage glatter Muskelzellen, ringförmig um das Gefäßlumen angeordnet. Der Zusammenhang der Muskelzellen wird durch Bindegewebe mit zahlreichen kollagenen und elastischen Fasern aufrechterhalten. Nach außen zu nimmt die Zahl der Muskelzellen ab und die der Bindegewebsfasern zu. Deshalb findet sich an der Grenze zu der 3. Gefäßschicht eine dichtere Lage von elastischen Fasern, die die Elastica externa darstellen. Diese Schicht ist nicht immer zu erkennen. Die Muskulatur dient der Regelung der Gefäßweite und damit der Erhöhung oder Drosselung des Blutdurchflusses.

3. Die äußere Schicht = Tunika externa besteht aus einer meist dünnen Lage von fibrillärem Bindegewebe, das die Befestigung und die Verbindung mit der Umgebung herstellt. Man unterscheidet je nach Funktion bzw.

besonderem Aufbau elastische und muskulöse Arterien sowie Arteriolen, die die kleinsten Arterien darstellen und kurz vor dem Kapillarbereich liegen. Bei den Arteriolen fehlt die Adventitia.

Weitere Sonderformen sind die Sperr- oder Polster--arterien, die in Organen mit häufig wechselnder Blutfüllung zu finden sind. Bei diesen Arterien liegt direkt unter dem Endothel und noch innerhalb der Intima eine Längsmuskelschicht (sog. Intimapolster), außer der üblichen Ringmuskulatur der Media. Bei Kontraktionen der Längsmuskulatur bilden sich kleine Wülste, die bei gleichzeitiger Kontraktion der Mediamuskulatur das Lumen völlig verschließen können.

Die Venen

Auch die Venen haben grundsätzlich den gleichen Dreischichtenbau wie die Arterien. Weil aber der venöse Blutstrom unter geringerem Blutdruck steht, ist die Wandbelastung nicht so groß. Daher ist die Tunika media viel muskelärmer und dafür bindegewebsreicher.

1. Tunika intima, bestehend aus Endothel, eine Elastica interna fehlt oder ist nur schwach ausgebildet.

2. Tunika media ist wesentlich dünner als bei einer gleichgroßen Arterie, hat keine kompakte Muskelschicht, sondern zwischen den Muskelbündeln liegen reichlich Bindegewebe. Diese Schicht fehlt z.B. bei Venen, die durch das umliegende Gewebe sehr gut gestützt werden, wie es bei den Hirnvenen der Dura mater, Lebervenen und Balkenvenen der Milz der Fall ist.

3. Tunika externa ist sehr stark ausgeprägt, das Bindegewebe mit vielen elastischen Fasern, und es kommen auch Längsmuskelzellen vor.

Die kleinsten Venen (postkapilläre Venen) heißen auch Venulen. Sie sind von den eigentlichen Kapillaren nur durch ihr größeres Lumen zu unterscheiden, weil sie den gleichen Aufbau haben.
Um die Rückförderung des Blutes zum Herzen zu erleichtern, haben die Venen Klappen, die als Sonderbildungen der Intima aus Bindegewebe und Endothelüberzug bestehen. Sie sind so angeordnet, daß sie dem vom Herzen erzeugten Unterdruck folgend das Blut hindurchtreten lassen. Hört aber der Unterdruck auf, dann würde das Blut wieder - - seiner eigenen Schwerkraft folgend - absacken. Das verhindern die Klappen, die durch das rückströmende Blut entfaltet werden und das Lumen verschließen. Die "Tasche" der Klappen heißt Sinus.

Wenn die Klappen oder die Venenwand narbig verändert sind (z.B. nach Entzündungen), dann kommt es zu einer Verschlußunfähigkeit (Insuffizienz) mit nachfolgender Blutstauung in den Extremitäten. Die Venenklappen kommen nur in den unterhalb der Herzebene liegenden Venen vor (Extremitäten).

Als Sonderform der Venen gibt es die Drosselvenen, in denen das Blut eine gewisse Zeit verbleiben soll. Sie haben deshalb besondere Einrichtungen in der Wand zum Verschluß des Lumens.
Man kennt 3 Arten von Drosselvenen:
a) mit Ringsmuskelwülsten
b) mit Längsmuskelwülsten
c) mit Epitheloidzellen.

HISTOPATHOLOGIE

Panarteriitis nodosa

Charakteristisch für die Panarteriitis nodosa ist die herdförmige Erkrankung mittelgroßer Arterien des muskulären Typs. Im Gegensatz zur Thrombangiitis obliterans wird nicht primär die Intima sondern die Media geschädigt. Der Krankheitsprozeß wird eingeleitet durch eine Koagulationsnekrose der Mediamuskulatur nach Insudation mit fibrinoiden Massen, und zwar als Auswirkung einer Endothelläsion, sei es an der Intima des befallenen Gefäßes oder an der Intima der Vasa vasorum. In schneller Folge stellen sich Schwellung, Nekrose und Aufspaltung der Mediaelemente ein. In diesem Frühstadium zeigt sich die Intima durch subintimales Ödem gegen das Arterienlumen zu vorgebuchtet. Es kommt zur Zerstörung der Elastica interna, Fortschreiten des subintimalen Ödems und Eiweißdegeneration der Mediamuskulatur. Übergreifen auf die Umgebung, kleine Blutungen durch Gefäßrupturen, Lumenthrombosierungen sowie Infarzierungen der nachgeschalteten Gefäßbereiche können sich einstellen. Gleichzeitig mit diesen Vorgängen an Media und Intima kommt es zu Infiltrationen im Adventitiabereich, wobei granulocytäre, manchmal eosinophile Zellen, manchmal auch Lymphocyten und Plasmazellen beteiligt sind. Das Auftreten von Riesenzellen ist häufig, aber nicht spezifisch.

Diesem entzündlichen Stadium folgt ein granulomatöses Stadium mit Ausbildung von fibroelastischem Granulationsgewebe und Einsprossen von Kapillaren in die entzündlich veränderten Gebiete. Dabei kann es zu weiterer Verengung des Gefäßlumens kommen, die für das letzte Stadium der Krankheit, die Heilung und Narbenbildung, bestimmend ist. In der Adventitia und im perivasculären Gewebe stellt

sich gleichfalls Narbenbildung ein. Der wesentliche Vorgang bei der Panarteriitis nodosa ist somit die Ausbildung feld- und ringförmiger Medianekrosen. Die Größe dieser Herde kann gering sein. Ihr gleichzeitiger Nachweis in mehreren Gefäßen des gleichen Individuums gilt als beweisend für die Panarteriitis nodosa.

Da nicht immer frische und akute Stadien der Krankheit faßbar sind, ist die Kenntnis auch der Restzustände und narbigen Ausheilungsstadien wichtig. Sie bestehen aus sklerosierten, alle Arterienwandschichten durchsetzenden Herden, in deren Nachbarschaft häufig Lumenobliterationen zu finden sind. An ein und demselben Individuum kann man, ähnlich wie bei der Thrombangiitis obliterans, nicht selten charakteristische panangiitische Veränderungen in unterschiedlich fortgeschrittenen Stadien gleichzeitig nebeneinander vorfinden. Bleibt das Gefäßlumen erhalten und sind die Herde vornehmlich exzentrisch angeordnet, so ergibt sich der würdige Befund von schmalen, längs dem Gefäßverlauf sitzenden, perlschnur- und rosenkranzförmig aneinander gereihten, multiplen Arterienaneurysmen. Die narbigen Ausheilungszustände der Panarteriitis nodosa ähneln der Arteriosklerose, sind aber besonders stark ausgeprägt, sodaß ihr Nachweis besonders in parenchymatösen Organen pathognostisch bedeutsam ist.

Thrombangiitis obliterans

Die Beschreibung der Morphe der Thrombangiitis obliterans ist dadurch erschwert, daß am gleichen Individuum zum gleichen Zeitpunkt verschiedene Stadien der Krankheit nebeneinander angetroffen werden können. So finden sich neben frisch entzündlichen Veränderungen allenthalben Bilder von Ausheilungs- und Anpassungsvorgängen. Diese sehr verschiedenen Zustände bringen es mit sich, daß

nicht nur über die Deutung, sondern auch über die Frage der pathogenetischen und nosologischen Einheit die Meinungen der Autoren erheblich voneinander abweichen. Es finden sich an Stellen mit unveränderter Intima bisweilen Thrombosen, was als ein Hinweis auf die primäre Thrombosierung und ein Gegenbeweis gegen das Vorliegen sekundärer Thrombenbildungen auf dem Boden von Gefäßveränderungen angesehen werden darf. Sind die betroffenen Gefäße verschlossen, bilden sich Kollateralkreisläufe, die meist umfangreiche, distal der Hauptarterienobliteration gelegene Gefäßbezirke umfassen. Die Elastica interna wird häufig ohne Veränderungen gefunden, die Media zeigt Zeichen von Vascularisierung, die Intima läßt eine deutliche, besonders für die Thrombangiitis obliterans charakteristische Fibrose erkennen. Unmittelbar unter der Oberfläche der Intimafibrose finden sich die für die Thrombangiitis obliterans ebenfalls besonders typischen fibrinoiden Nekrosen.
Die Intima weist stellenweise granulomaartige, epitheloide und riesenzellhaltige Herde auf, die gelegentlich die Unterscheidung zwischen subendothelialen Ablagerungen und Fibrinthromben erschweren können.

An den großen Arterien mit Veränderungen einer Thrombangiitis obliterans von intimalem Typ finden sich histologisch von der Intima ausgehende, zellige, leucozytäre Infiltrationen mit Einlagerungen fibrinoider Substanz und ödematöser Durchtränkung der Gefäßwand. In diesem Stadium lassen sich Ähnlichkeiten mit der Panarteriitis nodosa feststellen, bei der allerdings die fibrinoiden Nekrosen vorwiegend in der Media und nicht wie bei der Thrombangiitis in der Intima zu finden sind.

Von diesem, die größeren Arterien befallenden, vornehmlich intimalen Typ der Thrombangiitis obliterans unterscheidet sich eine mehr die kleinen Arterien und Arteriolen ergreifende adventitielle Form. Hierbei zeigen sich Intimaverdickungen über weitere Strecken längs des Gefäßverlaufs. Die veränderten Gefäßwände weisen gewucherte Endothelzellen und eine ödematös veränderte Intima mit viel wässriger Grundsubstanz auf. Diese Thrombangiitis obliterans vom adventitiellen Typ zeigt auf dem Schnitt häufig konzentrische oder sichelförmige Intimawucherungen ohne Gehalt an fibrinoider Substanz, an Riesenzellen oder Granulomen. Die Intimawucherungen können per se oder durch sekundäre Thrombenbildungen zu Lumenstenose oder -verschluß führen. Da die Wucherungen keine fibrinoiden Nekrosen enthalten, werden sie nicht als entzündliches Gewebe sondern Anpassungsprozesse gedeutet.

Venen können auch bei der Thrombangiitis obliterans betroffen sein und weisen dann ähnliche Veränderungen wie bei den Arterien auf. Es entsteht dann meist das klinische Bild der Thrombophlebitis nigrams. Die Lumenobliterationen befallen hauptsächlich kleinkalibrige, weniger die großen Venen. Deshalb wurde angenommen, die Phlebitis nigrams sei als Folge der entzündlichen und nekrobiotischen Vorgänge in der Peripherie von Patienten mit Thrombangiitis obliterans anzusehen.

Schließlich sei noch anzumerken, daß beide Erkrankungen, die Panarteriitis nodosa und die Thrombangiitis obliterans, sich in der Regel nicht nur auf ein Gefäß, Extremität oder Organsystem beschränken, sondern häufig disseminiert oder gar generalisiert auftreten können.
Es handelt sich somit um potentielle Systemerkrankungen, die sich an verschiedenen Organsystemen manifestieren können. (Tabelle 1)

Tabelle 1

Pathologisch-histologische Unterschiede zwischen Panarteriitis nodosa und Thrombangiitis obliterans (nach Jäger 1932):

	Panarteriitis nodosa	Thrombangiitis obliterans
Lieblings-sitz	Media	Intima großer - kleiner Gefäße
Ablauf	Aneurysma	Polster Fibrinthrombus
Ausgang	keilförmige Narbe der ganzen Gefäßwand	Thrombose Granulations-gewebe Füllgewebe
Wichtigste Lokalisa-tion	kleine Arterien der Nieren, abdominellen Organe, Nerven.	Intima der großen Arterien der Extremitäten.

ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Panarteriitis nodosa

Ätiologie und Pathogenese der Panarteriitis nodosa sind bisher unklar, wobei viele experimentelle und klinische Befunde immer mehr auf eine Immunpathogenese deuten. Als Erster diskutierte GRUBER (60) eine Überempfindlichkeitsreaktion als ursächlichen Faktor. Diese These blieb jedoch lange nicht bewiesen. CLARK und KAPLAN (19) konnten eine nekrotisierende Arteriitis in Herzmuskel und Testes, RICH (134) gleiche Veränderungen in den visceralen Organen und der Muskulatur bei Serumkrankheit beschreiben. RICH und GREGORY (135) erzeugten eine der Panarteriitis des Menschen vergleichbare Krankheit im Kaninchen durch wiederholte Injektionen von Pferdeserum. Diese Beobachtung wurde durch HOPPS und WISSLER (67) bestätigt. Zusätzlich fanden diese Untersucher auch eine Glomerulonephritis. Weitere Untersuchungen vor allem durch DIXON (25), (26), haben dann gezeigt, daß es Antigen-Antikörper-Komplexe sind, die in den Gefäßwänden abgelagert werden und so einen lokal entzündlichen Prozeß induzieren, den wir lokalisiert an der Niere als Immunkomplexnephritis und generalisiert als Immunkomplexvasculitis bezeichnen.

Die Immunkomplexe aktivieren das Komplementsystem, wodurch chemotaktische Faktoren entstehen, die wiederum Granulocyten anlocken, die dann durch ihre Proteasen zu einer Zerstörung der Basalmembran zum Beispiel der Glomerula führen. Sekundär kommt es dann zu einer entzündlichen monocytären und eosinophilen Infiltration. Dabei spielt es offenbar keine Rolle, welcher Art die Immunkomplexe sind. Jedenfalls ist es wohl nicht notwendig, daß spezifische Antikörper gegen die Gewebsstrukturen im Spiel sind.

Diese Theorie der Immunpathogenese der Panarteriitis nodosa ist inzwischen durch weitere vielfältige Untersuchungen untermauert worden. (DUFFY et al - 33; FYE et al - 46; GOCKE et al - 49 u. 50; HÜTTEROTH et al - 70; MAINTZ et al - 98; MICHALAK - 106; PRINCE und TREPO - 128; TREPO et al - 164 u. 165).
Aber nicht nur das quantitative Verhältnis von Antigen zu Antikörper bestimmt das Geschehen, sondern auch die genetisch bedingte Veranlagung der Individuen, z.B. nur Antikörper mit geringer Affinität oder beschränkter Spezifität zu bilden, die u.a. Voraussetzung sind für die Löslichkeit der Immunkomplexe (SIMON et al - 152).

In Zusammenhang mit der Antigen-Antikörper-Theorie in der Pathogenese der Panarteriitis nodosa war von großer klinischer Bedeutung die Beobachtung, daß vier von elf Patienten mit Panarteriitis nodosa HB_s-Antigen-positive Serumreaktionen zeigten (GOCKE et al - 49). Da außerdem bei zwei dieser Patienten Immunkomplex-Globuline nachgewiesen wurden, scheinen auch Viren als primäres Antigen zu fungieren, die mit den antiviralen Antikörpern als zirkulierende Immunkomplexe sich in allen Gefäßgebieten ablagern können (GOCKE et al 51). Über weitere Fälle von Panarteriitis nodosa bei HB_s-Antigen-Trägern berichteten u.a. CLAMAN et al (18); GERBER et al (47); MARTINI et al (99); TREPO und THIVOLET (166); FYE et al (46); v. HÜTTEROTH et al (70); DRUEKE et al (30).

So wie das HB_s-Antigen können sicher auch zahlreiche andere Viren als auslösender Faktor für Immunkomplexvasculitiden dienen. (GOODMANN und PORTER - 53; BANJI und SALISBURY - 5; DOHERTY und BRADFIELD - 29; PHINNEY et al - 126; HOFFMANN und FRANCK - 65).

Beim Menschen sind drogeninduzierte Fälle von Panarteriitis nodosa(Thiazide, Sulfonamide, Penicillin, Jodid, Hydantoine, Schwermetalle u.a.) beschrieben worden. Das Medikament wirkt dabei als Hapten und wird nach Koppelung an körpereigene Proteine zum Antigen. Die einsetzende Antikörperbildung führt dann im Antikörperüberschußbereich zur Bildung löslicher Immunkomplexe, die Gewebeschädigungen erzeugen können.

Bei verschiedenen infektiösen Krankheiten wurden zirkulierende Immunkomplexe nachgewiesen und besonders bei einigen parasitären Erkrankungen kommen solche Komplexe in fast extremer Menge vor, zusammen mit glomerulären und vasculären Manifestationen. Dieses Auftreten von Immunkomplexen ist bei infektiösen Erkrankungen besonders dann von klinischer Bedeutung, wenn der verantwortliche Mikroorganismus selbst relativ wenig direkte pathogene Wirkung hat und die Immunreaktion die Hauptursache für die Krankheitsmanifestation zu sein scheint.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die primären entzündlichen Gefäßerkrankungen am Beispiel der Panarteriitis nodosa immer noch viele ätiologisch ungeklärte Syndrome umfassen. Zelluläre oder humorale immunologische Vorgänge kommen nach der heutigen Auffassung für die Pathogenese in erster Linie in Betracht. Speziell wird die durch zirkulierende Immunkomplexe induzierte Pathogenese diskutiert. Die Frage nach der primären Krankheitsursache hat heute jedoch grundsätzlich an Bedeutung verloren, seit erkannt wurde, daß die klinische Entwicklung der verschiedenen Arteriitisformen, vor allem aber ihre schubweise Ausdehnung auf neue Gefäßgebiete, durch die oben aufgezeigten immunpathologischen Reaktionsabläufe bedingt und unterhalten wird. Auch wenn dieses immunpathologische Geschehen

nur ein Sekundärvorgang sein sollte, sind pathogene Zusammenhänge mit der autonomen Progredienz des klinischen Prozesses von grundsätzlicher Bedeutung. Die individuelle Verschiedenartigkeit des immunologischen Reaktionsvermögens bestimmt dabei die unterschiedliche Lokalisation und die unterschiedliche Prägung des klinischen und anatomischen Geschehens.

Thrombangiitis obliterans

Die Ätiologie und Pathogenese der Thrombangiitis obliterans ist ebenso ungeklärt wie die der Panarteriitis nodosa. Mehrere Autoren u.a. MEULENGRACHT und ØLLGARD (105), STERNBERG (159), WILLENSKY und COLLENS (175) sowie FUGGAZZOLA (45) haben auf eine mögliche Vererbung hingewiesen. Erbliche Faktoren treten aber doch in der Fülle der Beobachtungen zurück, wie STAEMMLER (157) feststellen konnte.

Andere Untersucher wie CEELEN (17), GRASMANN (54), KUKIN (84) und RIEDER (136) wollten einen Zusammenhang mit bestimmten Konstitutionen gesehen haben, aber ihre Vermutungen sind ebenso wenig belegbar wie die von SPATZ (154, 155) und v. HASSELBACH (62), die Gefäßanomalien als auslösende Faktoren festgestellt haben wollen.

Auch endokrinen Einflüssen wurde eine ätiologische Bedeutung für die Entwicklung der Thrombangiitis obliterans zugeschrieben. Neben einer Hyperadrenalämie (OPPEL - 119; MASSON u. Mitarb. - 101) und einer Hyperplasie der Nebennierenrinde (MAGGI und MAZZOCCHI - 97; LERICHE und FROEHLICH - 88) wurde auch schon eine Kombination dieser beiden Theorien (VOIGT - 167; OKINATA u. Mitarb. - 118) diskutiert.

Störungen der Schilddrüsenfunktion wurden ätiologisch von JEGOROV (73) und NUSSELT (113) in Anspruch genommen.

Das bevorzugte Auftreten der Erkrankung bei Männern wirft die Frage auf, ob Wirkungen der Sexualhormone ausschlaggeben sind. Die therapeutischen Erfolge der Sexualhormonbehandlung (TEITGE - 163; RATSCHOW - 131) galten lange Zeit als Stütze für die ätiologische Wirksamkeit sexualhormonaler Faktoren bei der Entstehung der Krankheit. Ihre Beurteilung hat sich aber später als erheblich komplizierter erwiesen als man ursprünglich annahm, zumal der Nachweis spezifischer Hormonwirkungen auf die Gefäßprozesse nicht möglich war. Eine vermehrte Östrogenproduktion bei Männern mit Thrombangiitis obliterans, wie KAMIYA (75) feststellte, wurde als Versuch einer Gegenregulation gegen das Fortschreiten der Gefäßerkrankung gedeutet. Jedenfalls ist die pathogenetische Rolle der Sexualhormone, die wegen der ausgesprochenen Bevorzugung männlicher Individuen bei der Krankheit nicht übersehen werden darf, bis heute noch völlig unklar.

Wenn auch morphologische Hinweise kein ausreichendes Fundament zur Feststellung einer allergischen Genese sind (RÖSSLE - 139; KLINGE - 79), so ist doch durch vielfache Beobachtungen sehr wahrscheinlich gemacht, daß allergische Vorgänge in der Pathogenese der Thrombangiitis obliterans eine entscheidende Rolle spielen (NORPOTH - 112; DÜRCK - 31; ROSSIER - 143). Wichtige Beweise für die allergische Genese lieferten die experimentellen Arbeiten von EMMRICH und PETZOLD (35) sowie PETZOLD (124).
Die Möglichkeit, die Thrombangiitis obliterans als allergisches Phänomen zu deuten, veranlaßte KAMIYA (74) gezielt bei seinen Patienten nach Urtikaria, Dermatitis,

Asthma bronchiale und ähnlichen konventionellen Allergosen zu fahnden. Die Untersuchung von 67 Patienten brachte aber kein positives Ergebnis.

Die Frage nach der Bedeutung von Infektionen für die Entstehung der Thrombangiitis obliterans stellt sich bereits bei der Diskussion des ätiologischen Einflusses von Allergien. Schon die Tatsache, daß bei der Erkrankung Zeichen eines entzündlichen Geschehens vorliegen, weist auf Infektionen hin. Gegenüber durchwegs als negativ zu bewertenden Versuchen, ätiologische Zusammenhänge der Krankheit mit bestimmten Infekten nachzuweisen, scheint die Frage interessant, bei wieviel der Kranken sich Herdinfekte nachweisen lassen.
Andererseits darf demgegenüber eingewandt werden, daß von der schier unermeßlichen Zahl von Fokalinfektträgern nur ein verschwindender Anteil eine Thrombangiitis bekommt. Da bis heute kein spezifischer Erreger für die Thrombangiitis gefunden wurde, muß zwar eine einfache, unmittelbar an das Vorhandensein von Erregern im Organismus geknüpfte Abhängigkeit als sehr unwahrscheinlich gelten, wenngleich theoretisch die Ablehnung schwer zu begründen ist.

Bei toxischen Noxen als ätiologische Faktoren haben sich drei Substanzen herauskristallisiert, die eine fast sichere Rolle in der Pathogenese der Erkrankung zu spielen scheinen. Es handelt sich zuallererst um das Nikotin, wenngleich es unbestritten ist, daß es Kranke mit Thrombangiitis obliterans gibt, die niemals geraucht haben. Bereits ERB (37), WIETING (174), SPITZMÜLLER (156), NOBLE (109) und LICKINT (93) haben sämtlich auf die Nikotinwirkung bei der jugendlichen Extremitätengangrän hingewiesen. Weitere Untersuchungen und Beobachtungen haben diese Tatsache zweifelsfrei bestätigt.

Im Material der Mayo-Clinic waren 93% der Thrombangiitiker (HORTON - 69) Raucher. Es ist soweit sicher, daß die größte Zahl der Thrombangiitiker sich aus schweren Zigarettenrauchern zusammensetzt. (CORELLI - 21). Demgegenüber beträgt jedoch die Zahl der Thrombangiitiker nur einen winzigen Prozentsatz der Gesamtzahl schwerer Raucher. Zudem muß berücksichtigt werden, daß die Thrombangiitis obliterans auch bei Nichtrauchern vorkommt, daß also das Rauchen keine Conditio sine qua non für die Entstehung der Krankheit darstellt. Die Behauptung von der Überempfindlichkeit der Thrombangiitiker gegen das Nikotin läßt sich nicht ausreichend begründen: in solchen Fällen würde es sich nicht um eine bedingt krankheitsfördernde Noxe sondern um einen primären ätiologischen Faktor handeln.

Ähnlich dem Tabak scheint das Ergotin pathogenetisch eine gewisse, wenn auch viel geringere Rolle für die Genese der Thrombangiitis obliterans spielen zu können. Von Wichtigkeit ist die Beimischung von Ergotin im Roggenmehl und Roggenbrot. KAUNITZ (77) erörterte die Frage, ob für die Thrombangiitis obliterans neben dem Tabak auch das Mutterkorn eine ätiologische Rolle spielt, wobei die Möglichkeit diskutiert wurde, daß fortgesetzte Aufnahmen kleiner Mutterkornmengen mit der Nahrung über spastische Veränderungen allmählich zu einer Thrombangiitis obliterans führen könnten. Von Bedeutung scheinen diese Beimischungen zu den Nahrungsmitteln hauptsächlich für solche Individuen zu sein, die ohnehin an einer Thrombangiitis obliterans erkrankt sind, und zwar im Sinne eines krankheitsfördernden Faktors.

Über Arsen als möglichen Krankheitsfaktor wurde in Beobachtungen von GEYER (48), BUTZENGEIGER (16) und v. REDWITZ (133) hingewiesen.

Umstritten ist die Bedeutung von Kälteschäden, die von manchen Autoren (BLOCK - 10; SIEGMUND - 152; STAEMMLER - 158; WHITE - 172) als bedeutungsvoll angesehen, von anderen (FUCHSIG - 44; PÄSSLER - 121; RATSCHOW - 132) fast völlig abgelehnt wurde. Eine besondere Häufung in Berufsgruppen, die der Kälte und Nässe stark ausgesetzt sind, ist jedenfalls kaum festzustellen (RATSCHOW - 132).

In letzter Zeit sind Publikationen erschienen, die Hinweise auf eine mögliche Immunpathogenese der Thrombangiitis obliterans erbracht haben (Mc. LOUGHLIN et al - 104; HORSCH et al - 68).

Die kritische Würdigung der bisher vorliegenden Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese der Thrombangiitis obliterans läßt erkennen, daß mikrobielle, inkretorische, toxisch-allergische und physikalische Noxen (Kältetrauma) als alleinige Ursache wohl nicht in Betracht kommen, durchaus aber als Faktorenkonstellation und als Einzelkomponente im Sinne "richtungsgebender Verschlimmerung" in Frage kommen (DOERR - 27).

Insgesamt ist die Frage nach der Ätiologie und Pathogenese der Thrombangiitis obliterans noch völlig offen, es lassen sich lediglich Ursachenkonstellationen erschließen, die nur im engen Kontakt mit der Klinik gedeutet werden können.

KRANKHEITSBILDER

(Klinische Symptomatologie und Organbefall)

Panarteriitis nodosa

Die bis heute ätiologisch ungeklärte Panarteriitis nodosa bereitet aufgrund der Variabilität der Symptome und Fülle ihrer Kombinationen erhebliche diagnostische Schwierigkeiten. Gewöhnlich gelingt es nur in 10-15% der Fälle, die Diagnose intra vitam zu stellen (BECKER - 6; HEGGLIN - 63). Im Hinblick auf diese oft zu Fehlbeurteilungen führende "Gesichtslosigkeit der Panarteriitis nodosa" sprach BÜRGER (14) von der Erkrankung als eine wahre Fundgrube für Fehldiagnosen. Die Erkrankung beginnt meistens langsam, schleichend und wird vorwiegend durch zwei Symptomengruppen bestimmt:

1. Allgemeinsymptome, wie sie bei jedem schweren fieberhaften Infekt angetroffen werden.

2. Lokalsymptome, die Folgen der isolierten oder diffusen Gefäßprozesse in den verschiedensten Gefäßabschnitten darstellen.

ad 1.: Die Beschwerden sind zunächst uncharakteristisch. Die Kranken klagen über Müdigkeit, Schwächegefühl und Inappetenz. Ein besonderes Kennzeichen der Panarteriitis nodosa ist außerdem das Auftreten einer hochgradigen Prostation. Bisweilen setzt das Krankheitsbild nach Art einer perakuten Infektionskrankheit plötzlich in voller Schwere ein. Gleichzeitig besteht fast immer Fieber, das hochgradig ausgeprägt oder subfebril sein kann. Meist handelt es sich um einen unregelmäßig remittierenden sogar

septischen Fiebertyp mit Neigung zu Rückfällen, bei dem Schüttelfröste keine Seltenheit sind. Die Temperaturabfälle sind von starken Schweißausbrüchen begleitet. Völlig afebrile Verläufe kommen praktisch nicht vor. Stärker als nur aufgrund des Fiebers und der Inappetenz zu vermuten, kommt es zu abnormer Gewichtsabnahme, die in Verbindung mit der hochgradigen Blässe der Gesichtshaut von KUSSMAUL und MAIER als "chlorotischer Marasmus" bezeichnet wurde (85). Mitunter zeigen sich bräunliche Verfärbungen der Haut oder leichter Subikterus. Häufig steigt der arterielle Blutdruck mit Fortschreiten der Erkrankung an, besonders in all jenen Fällen, die mit einer Beteiligung der kleinen und mittleren Nierengefäße einhergehen. Das Blutbild bei der Panarteriitis nodosa ist überaus vielgestaltig. Das rote Blutbild zeigt häufig eine normo- oder hypochrome Anämie. Fast regelmäßig besteht eine beträchtliche Leukocytose mit Werten zwischen 12.000 und 20.000/mm^3 und mit einer Linksverschiebung, wobei in bis zu 25% eine Eosinophilie zu beobachten ist. Diese Neigung zur Eosinophilie ist nicht nur auf das periphere Blut beschränkt, sondern läßt sich auch im Knochenmark nachweisen. Die Eosinophilie ist allerdings kein obligates Zeichen der Erkrankung. Die Blutsenkung ist meistens beträchtlich, oft sogar hochgradig beschleunigt. Obwohl es bei der Panarteriitis nodosa keine typische serologische Konstellation gibt, so sind doch zu Beginn, und zwar als Ausdruck der starken Entzündung, die Alpha-Globuline, später besonders die γ-Globuline vermehrt.
Die Agglutinationstests zum Nachweis des Rheumafaktors können in 12-20% positiv ausfallen. An die Möglichkeit des Auftretens von LE-Zellen sei auch hingewiesen. (Tabelle 2)

Tabelle 2

Laborbefunde bei Panarteriitis nodosa:

1. BSG	stark beschleunigt
2. Leukocytose	80% Neutrophilie Eosinophilie Linksverschiebung
3. Anämie	80%
4. Elektrophorese	anfangs Alpha-Globuline später Gamma-Globuline
5. Immunologie	HB_s-Ag. häufig positiv Rheumafaktoren 12-20% positiv CRP positiv ANA selten LE-Zellen möglich Complement leicht vermindert
6. Urinbefund	Proteinurie Hämaturie

ad 2.: Angesichts der Tatsache, daß sämtliche Gefäße der Abdominalorgane (Leber, Gallenblase, Pankreas, Milz) sowie des Gastrointestinaltraktes von der Panarteriitis nodosa befallen sein können, können vielfach als erste Beschwerden uncharakteristische Leibschmerzen meist im Oberbauch auftreten, die das klinische Bild eines unklaren, akuten Abdomens vortäuschen. Es werden daher Kranke mit einer Panarteriitis nodosa gar nicht so selten laparotomiert. Am Verdauungstrakt gilt die Oesophagusbeteiligung als selten. Veränderungen an den Mesenterialarterien können je nach Intensität des Befalls zu Ulzerationen mit Perforation, Infarkten mit Gangrän und Ileus, Peritonitis mit Schock führen. Organbefall resultiert in die verschiedensten Krankheitsbilder und Symptomkombinationen, Leber- und Milzinfarkte, Hepatosplenomegalien, Pankreatitiden, Cholezystitiden, sogar mit Gallenblasenperforation wurden beschrieben. Die mehr oder weniger charakteristischen, fast immer wechselnden abdominellen Symptome werden häufig von relativ uncharakteristischen Beschwerden, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Druck- und Völlegefühl, Diarrhoe und Obstipation begleitet.

In vielen Fällen ist die Beteiligung der Nierengefäße krankheitsentscheidend. Beobachtet werden zwei Typen der Nierenschädigung, wobei die erste Form mit einer Nekrose zahlreicher Glomeruli einhergeht. Über eine Störung der Nierenfunktion entwickelt sich über kurz oder lang eine schwere Niereninsuffizienz. Bei der zweiten Form mit Befall der kleinen und mittleren Nierengefäße entwickelt sich rasch durch die ausgedehnten Durchblutungsstörungen ein maligner Hypertonus. Gerade bei dieser Verlaufsform kommt es sehr rasch zum Nierenversagen und die Patienten

sterben an einer Urämie. Kennzeichnend für beide Formen ist der Harnbefund einer Proteinurie, Hämaturie und Leukozyturie.

Angina pectoris, Herzinfarkt, Rhythmusstörungen (vor allem eine hochgradige Tachykardie) und schließlich Herzinsuffizienz durch diffuse ischämische Myokardschädigung sind Folge einer Beteiligung der Koronararterien. Koronar- oder Myokardrupturen mit Herzbeuteltamponade können vorkommen. Für die klinische Diagnostik erschwerend ist der Umstand, daß beim Eintritt der Herzbeschwerden die Grundkrankheit häufig noch nicht diagnostiziert ist.

Die Beteiligung des zerebralen und insbesondere des peripheren Nervensystems spielt bei der Panarteriitis nodosa eine wichtige Rolle. Besonders typische, für die Erkrankung sozusagen pathognomische neurologische Symptome konnten bisher nicht festgestellt werden. Oft sind eine Meningitis, Enzephalitis, eine Hirnnervenlähmung, ein epileptischer Anfall oder auch ein apoplektischer Insult die ersten Manifestationssymptome dieser Erkrankung. Die Ruptur eines Hirnarterienaneurysmas kann zu subduraler, subarachnoidaler oder intracerebraler Massenblutung führen.

Zu Beginn werden häufig polyneuritische und polymyositische Bilder mit sensiblen und motorischen Ausfällen gesehen. Die peripheren Läsionen zeigen besonders in den Anfangsstadien eine überwiegend asymmetrische Verteilung, die im weiteren Verlauf häufig in einen mehr symmetrischen Prozeß mit distaler Betonung und häufigem Befall der unteren Extremitäten übergehen.

Uncharakteristische Glieder- und Muskelschmerzen sowie Arthralgien und neuralgiforme Beschwerden lassen zu Beginn der Erkrankung häufig die Anfangsdiagnose "Muskel- oder Gelenkrheumatismus" lauten.

Bei Beteiligung der Lymphgefäße an der Erkrankung kommt es im Gefolge der Gefäßveränderungen zu herdförmigen Pneumonien mit Nekrosen, Abszeß- und Kavernenbildung, wobei ein vaskuläres Korrelat der nekrotischen Vorgänge nicht immer anatomisch faßbar ist, ja sogar histologisch fehlen kann. Bisweilen werden riesenzell- und eosinophilhaltige Granulome gefunden. Röntgenologisch kommt vorwiegend ein nodulär-retikuläres Lungenbild zur Darstellung. Die Panarteriitis der Pleuragefäße verursacht die Erscheinung einer trockenen oder exsudativen, gelegentlich hämorrhagischen Pleuritis.

Am Auge finden sich verschiedene Arten von spastischen, hämorrhagischen und exsudativen Fundusveränderungen, an den Gefäßen im Hals-Nasen-Ohren--Bereich können vielfach typische panarteriitische Veränderungen gefunden werden.

Bei der Hautmanifestation handelt es sich um meist schmerzhafte intra- und subkutane Knötchen, stecknadel- bis hirsekorngroß, bisweilen auch erbsgroß. Sie sitzen bevorzugt an Vorderarmen, Beinen, Brust und Bauch. Die Streckseiten der Extremitäten werden besonders häufig befallen. Livedoartige Bilder können ebenso vorkommen wie urtikarielle, skarlatiniforme, gangräneszierende oder ödematöse Hautveränderungen.

In der Literatur finden sich nur ganz vereinzelt Angaben über endokrine Störungen bei der Panarteriitis nodosa, obwohl autoptisch gar nicht so selten für die Erkrankung typische Gefäßveränderungen an Nebennieren, Hoden, Nebenhoden und Ovar angetroffen werden. Panarteriitische Gefäßprozesse im Bereich der Hypophyse, Schilddrüse oder Nebenschilddrüse wurden bisher nicht beschrieben. (Tabelle 3)

Tabelle 3

Klinische Symptome und Organbeteiligung bei Panarteriitis nodosa.

Verhältnis M:F	2 - 3 : 1
Manifestation	akut oder schleichend
Verlauf	stark progredient oder kurz
Fieber	obligat
Hypertonie	60%
Hautbefall	25%
Nierenbeteiligung	70%
Herz	70%
Pulmonaler Befall	selten
Abdominalorgane	65% Mesenterialinfarkte Ulzera Diarrhoen Leber Milz (Infarkte) Pankreas (selten)
Skelettmuskulatur	40%
Gelenke	Arthralgien
ZNS	79% Mononeuritis Neuropathien

Thrombangiitis obliterans

Die Thrombangiitis obliterans befällt vorwiegend Männer unter 40 Jahren. Eine Bevorzugung von Rassen, Bevölkerungsklassen oder Berufen wird nicht festgestellt. Die meisten Patienten sind oder waren schwere Raucher (20-60 Zigaretten täglich).
Anamnestisch werden keine spezifischen Beschwerden angegeben. Charakteristisch für die Erstmanifestation der Erkrankung sind die Zeichen eines arteriellen Ischämiesyndroms der Extremitäten, wobei in der Regel zuerst die Beine betroffen werden. Es handelt sich um allmählich oder unmittelbar einsetzende Schmerzen mit Exacerbation unter körperlicher Belastung (Claudicatio intermittens), ein Hinweis auf die ischämische Entstehung der Schmerzen. Die Schmerzen sind meist in der Wadenmuskulatur, seltener im Fußgewölbe lokalisiert. Sie werden nach Kälteeinwirkung nicht selten verstärkt, wonach ein sekundäres Raynaud-Syndrom bzw. -Phänomen auftreten kann. Das Auftreten von sekundärer Thrombophlebitis, wobei Ödemneigung nicht selten ist, ist auch ein sehr häufiger Befund bei der Thrombangiitis obliterans. Jede unerklärliche, rezidivierende Thrombophlebitis bei jungen Männern muß den Verdacht auf das Bestehen dieser Erkrankung lenken, besonders wenn es sich um eine Thrombophlebitis superficialis migrans oder rezidivans (saltans) handelt. Als Prädilektionsstellen solcher primären Endophlebitiden gelten die Venenklappen hautnaher Unterschenkelvenen und die Venen der Knöchelbereiche. (Tabelle 4)

Tabelle 4

Wichtigste klinische Symptome der Thrombangiitis obliterans (SCHATZ et al - 139)

	obere Extremitäten	untere Extremitäten
1. Claudicatio intermittens	3%	78%
2. Ulcerationen	20%	51%
3. Thrombophlebitis oberflächliche Venen	15%	48%
tiefe Venen	10%	15%
4. Raynaud-Phänomen	17%	2%
5. Nikotin-Anamnese	100%	

Es gibt keine charakteristischen Blutveränderungen bei der Thrombangiitis obliterans, insbesondere gehören weder erhöhte Temperaturen noch eine beschleunigte Blutsenkung oder eine pathologische Serumelektrophorese zum Krankheitsbild. Immunologische Phänomene lassen sich ebensowenig feststellen. Lediglich in einem Teil der Fälle wird im Plättchenaggregationstest nach BREDDIN eine pathologische Steigerung (Stufe IV-V) gefunden, wobei augenblicklich diesem Befund kein besonderer diagnostischer Wert beigemessen werden kann. Ob in Zukunft auch die Bestimmung der HLA-A9 oder Anti-Elastin-Antikörper entscheidende diagnostische Bedeutung erlangen wird, muß noch festgestellt werden.

Wie schon erwähnt, sind bei der Mehrzahl der typischen Verlaufsformen der Thrombangiitis obliterans die Extremitäten befallen, wobei sich neben den charakteristischen Ischämieschmerzen akrale trophische Störungen bis Ulzerationen und Gangräne entwickeln können.

Das klinische Äquivalent einer koronaren Thrombangiitis sind Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Herzrhythmusstörungen. Dabei ist ein plötzlicher Koronartod beim erstmaligen Auftreten der Krankheit äußerst selten. Außer an den Koronarien kann das Herz bei Thrombangiitikern von einer Thromboendokarditis befallen sein.

Die Einbeziehung der Aorta stellt namentlich in fortgeschrittenen Fällen keine Seltenheit dar. Dabei handelt es sich um erhebliche endangiitische Intimaveränderungen mit teilweise ausgedehnten Thrombosen, wodurch je nach Lokalisation und Ausdehnung verschiedenartige Funktionsausfälle verursacht werden.

Veränderungen infolge einer Thrombangiitis obliterans der Leber und Gallenblase sind selten. Ebenso selten werden die Arterien des Pankreas und der Milz betroffen.
Beim Befall der Mesenterialarterien führt die Thrombangiitis zum klinischen Bild der Angina abdominalis. Neben Schmerzen im Mittelbauch können wechselnde Phasen von Obstipation, Meteorismus, Übelkeit mit Erbrechen, evtl. Melaena auftreten. Mesenterialinfarkte stellen eine der schwerwiegendsten Komplikationen dar. Das Vorkommen von gastroduodenalen Ulzera teilweise mit Perforation soll auch keine Seltenheit sein. Bei den meisten Patienten mit Thrombangiitis obliterans läßt sich keine Hypertonie feststellen. Bei Befall der Nierenarterien jedoch kann sich eine Hypertonie allmählich entwickeln. Der Übergang

von der normotonischen Phase zur Hypertonie bei thrombangiitisch bedingter Einschränkung der Nierenzirkulation kann allerdings in kurzer Zeit erfolgen. Neben dem Blutdruckanstieg kommt es zu den klinischen Zeichen einer Nephritis mit Hämaturie, Zylindrurie u.a.

Die pulmonale Thrombangiitis obliterans führt meist zum Bild des Cor pulmonale mit Herzinsuffizienz. Die Häufigkeit ist allerdings mit 15% gering. Von dieser blanden Form ist die bakteriell-mykotische Form zu unterscheiden. Das fieberhafte und konsumptive Krankheitsbild, nur selten klinisch diagnostiziert, ist durch Atemnot, remittierendes Fieber, Infektanämie, Endokarditis mit Aortenklappenbeteiligung, Herdnephritis sowie röntgenologisch durch ausgedehnte wolkige Verschattungen (entsprechend multiplen Lungeninfarkten) und durch die charakteristischen Verdichtungen der mykotischen Aneurysmen der Arteria pulmonalis gekennzeichnet.

Die cerebralen Symptome beim Befall der Hirnarterien können sein: passagere Abscencen, gehäufte Anfälle von Migräne, epileptiforme Anfälle mit apoplektiformem Charakter. Es wird stets die anämische Erweichung, niemals die Massenblutung beobachtet.

Am Auge stellen sich juvenile Glaskörperblutungen und Verschlüsse der Zentralarterien ein. Außerdem kann es zu kleineren Degenerationsherden mit Netzhautblutungen kommen.

Hautnekrosen können sich entwickeln, falls die Hautgefäße von der Thrombangiitis obliterans betroffen werden.

Tabelle 5

Manifestationshäufigkeit der Thrombangiitis obliterans an den verschiedenen Organen (nach ASANG und MITTELMEIER - 1)

1. Herz	96%
2. Aorta	90%
3. Nieren	86%
4. Untere Extremitäten	65%
5. Milz	64%
6. Darm	56%
7. Leber	38%
8. Hirn	32%
9. Magen-Duodenum	21%
10. Pankreas	15%
11. Lungen	15%

Zusammenfassend kann die Thrombangiitis obliterans somit generalisiert auftreten, wobei charakteristisch dann für diese Verlaufsform die klinische Ähnlichkeit mit der Panarteriitis nodosa ist. Wahrscheinlich ist die Zuordnung generalisierter obliterierender Gefäßkrankheiten zum Krankheitsbild der Thrombangiitis obliterans oder zur Panarteriitis nodosa vielfach nur abhängig vom histologischen Nachweis von Gefäßwandnekrosen und damit von der Schnelligkeit des Ablaufs der Gewebsreaktionen. Diese rein zeitlichen und intensitätsmäßigen Differenzen berechtigen allerdings zu keinem Rückschluß in pathogenetischer Hinsicht.

DIAGNOSE

Entscheidend für die Diagnosestellung einer Panarteriitis nodosa ist in erster Linie der histomorphologische Befund einer Muskelarterie. Allerdings kann das klinische Bild in Zusammenhang mit den vorliegenden laborchemischen Parametern schon gewisse Hinweise für das Vorliegen der Erkrankung bieten. Um die Trefferquote zu erhöhen, da nur in etwa 30% der Fälle positive Ergebnisse nach Biopsie zu erwarten sind, müssen gezielte und evtl. wiederholte Exzisionen vorgenommen werden. Auch eine neuerdings empfohlene Hodenbiopsie kann sehr zur diagnostischen Klärung beitragen. Die Leberbiopsie, Elektromyographie oder Angiographie ergeben routinemäßig keine spezifischen Befunde, um eine sichere Diagnose stellen zu können. Nur bei Vorliegen von Aneurysmen größerer Arterien kann die Angiographie dienlich sein.

Bezüglich der Thrombangiitis obliterans kann die Diagnose sowohl nach den klinischen Erscheinungen als auch und vor allem nach den folgenden Untersuchungsmethoden sichergestellt werden: Oszillographie, Rheographie, Doppler-Sonographie, Arteriographie. Bei dieser Erkrankung spielt der histomorphologische Nachweis keine wesentliche Rolle in der Diagnosestellung.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Da Fieber mit Schüttelfrost zunächst die Primärsymptomatik der Panarteriitis nodosa darstellt, erweist sich die Differentialdiagnose immer als äußerst problematisch. Wenn organbezogene Symptome bzw. Beschwerden von seiten mehrerer befallener Organe zusätzlich auftreten, kann eine Menge anderer Krankheiten simuliert und die Diagnosestellung erschwert werden. Angesichts dieser Tatsache sprach BÜRGER schon davon, daß die Panarteriitis nodosa "eine Fundgrube der Fehldiagnose" darstellt. In der differentialdiagnostischen Überlegung einbezogen werden müssen deshalb sowohl sämtliche Infektionskrankheiten einschließlich der Miliartuberkulose, Malaria, Sepsis, Leptospirose, Brucellose, Listeriose, Viruserkrankungen, ebenso Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie p.c.P., Lupus erythematodes, Dermatomyositis, die progressive Sklerodermie sowie das gesamte Spektrum der Vaskulitiden. Die Anämie und Blutsenkungsbeschleunigung sollen auch an ein Neoplasma denken lassen.

Gegenüber der Panarteriitis nodosa sind bei der Thrombangiitis obliterans keine nennenswerten differentialdiagnostischen Probleme anzutreffen. Hier kommen im wesentlichen zwei Krankheiten in Frage, die ähnliche Symptome aufweisen: die obliterierende Arteriosklerose und der Morbus Raynaud. Schon nach Abklärung der Frage nach vorliegenden Risikofaktoren, dem Alter und dem Geschlecht sowie schließlich nach den angiographischen Befunden dürfte unschwer eine richtige Diagnosestellung erfolgen.

THERAPIE

Nach histologisch gesichertem Nachweis einer Panarteriitis nodosa wird in den meisten Fällen mit Steroiden behandelt, wobei zuletzt über gute Erfolge mit Immunsuppressiva (Cyclophosphamid) sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Steroiden berichtet wurde.

Die Behandlung der Thrombangiitis obliterans richtet sich immer nach dem klinischen Stadium. In der Frühphase der Erkrankung können, nach Ausschaltung etwaiger Risikofaktoren bzw. Noxen, konservativ-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Hämodilution, Defibrinierung oder der Thrombozytenaggregationshemmung vorgenommen werden. Umstritten noch sind die Heparinisierung bzw. Dauerantikoagulation sowie der Einsatz von sogenannten Vasodilatatoren.

Führen die konservativen Therapiemaßnahmen nicht zum Erfolg, ist in erster Linie die Sympathektomie in Betracht zu ziehen. Bei frischen hochsitzenden, peripheren, kurzstreckigen, thrombotischen Verschlüssen wird heute die transluminale Katheterdilation nach Dotter durchgeführt, evtl. mit der gleichzeitigen lokalen Streptasebehandlung. In den fortgeschrittenen Stadien kann die endgültige, als letzte Maßnahme vorzunehmende Amputation der befallenen Extremität durch Gefäß-By-pass-Operation einige Zeit verschoben werden.

KASUISTIK

Jetzige Anamnese

In den letzten 2 Wochen vor der stationären Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus bestanden bei dem Patienten erhöhte Körpertemperaturen, die zuletzt mehrmals mit Schüttelfrost einhergingen und mit einer deutlichen und zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinbefindens verbunden waren. Ferner gab der Pat. an, er leide häufig an Magenschmerzen, der Appetit sei schlechter geworden, er habe zuletzt etwas an Gewicht verloren. Angeblich drei Wochen zuvor habe er einen flüchtigen Sklerenikterus beobachtet, einmal habe er einen dunklen Urin abgesetzt. Diese Symptome waren aber zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme nicht mehr vorhanden. Der Nikotinkonsum des Patienten betrug mehr als 20 Zigaretten/die.
An Medikamenten hätte er lediglich Tropfen gegen die Magenschmerzen erhalten, nähere Angaben bezüglich des Präparates konnte er jedoch nicht machen.

Familienanamnese

Der Vater litt an Nephrolithiasis, bei der Mutter sei ein Altersdiabetes bekannt. Beide Brüder sollen nierenkrank sein, ohne daß die Erkrankung(en) dem Patienten bekannt sei(en).

Eigenanamnese

Der Patient gab an, zuvor nie ernsthaft krank gewesen zu sein.

Sozialanamnese

Patient - Italiener -, geschieden, gelernter Friseur, übt seinen Beruf noch aus, seit mehreren Jahren in Deutschland.

Aufnahmebefund

Bei der Aufnahme befand sich der 29-jährige Patient in einem reduzierten Allgemein- und Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute waren vermindert durchblutet, kein Ikterus oder Cyanose. An Kopf und Hals kein pathologischer Befund, vor allem keine tastbaren Lymphome. Zeichen einer kardialen Dekompensation lagen nicht vor. Über den Lungen kein pathologischer Perkussions- oder Auskultationsbefund. Herzgrenzen perkutorisch nicht verbreitert, Herztöne rein, Herzaktion regelmäßig, Frequenz 72/Min., keine pathologischen Nebengeräusche nachweisbar. RR beidseits 110/80 mm Hg. Die Bauchdecken waren weich, diffus etwas druckempfindlich, die Leber war nicht sicher vergrößert tastbar, pathologische Resistenzen wurden nicht getastet. Eine Milzvergrößerung ließ sich ebenfalls nicht nachweisen. Das rechte Nierenlager war gering klopfempfindlich. Bei der rektalen Untersuchung, abgesehen von einem Sphinkter rigidus, keine Auffälligkeiten. Wirbelsäule, Extremitäten und ZNS boten keine Besonderheiten, vor allem ließen sich sämtliche peripheren Pulse sowie Muskeleigenreflexe gut tasten bzw. seitengleich auslösen. Die Körpertemperatur betrug 38,8°C. rektal gemessen.

Das EKG zeigte, auch bei Kontrollen, einen unauffälligen Erregunsablauf.
Die Röntgen-Thoraxaufnahme ließ einen regelrechten kardiopulmonalen Befund erkennen, insbesondere konnten keine Lungeninfiltrationen nachgewiesen werden.

Bei den anfänglichen Laboruntersuchungen imponierte eine auf über 150 mm in der ersten Stunde beschleunigte Blutsenkung sowie eine Anämie von 7,1 g%., neben einer Leukozytose von 15.000/mm^3 mit leichter Linksverschiebung im Differentialblutbild (Stabk. 7%, Segmentk. 70%, Lymphos. 23%, Eos.0). Nüchternblutzucker, Transaminasen, LDH, GLDH, a.P., Gesamt-Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Cholesterin, Triglyceride, Harnsäure, Harndiastase waren normal. Serum-Eisen mit 70ug% an der unteren Normgrenze. In der Elektrophorese Erhöhung der Alpha-1- und Alpha-2-Globulinfraktionen, Erniedrigung des Albumins. Gesamteiweiß normal. Im Harn leichte Proteinurie, ansonsten unauffällig.

Angesichts der Anämie, maximalen Senkungsbeschleunigung und des anhaltenden Fiebers wurden weitere Untersuchungen zur Klärung des klinischen Bildes vorgenommen. Bei den weiteren Kontrollen blieben Hämoglobin erniedrigt, BSG und Leukozyten erhöht. Elektrophorese unverändert in der Aufteilung der verschiedenen Fraktionen. Der Quick-Wert war mit 65% an der unteren Normgrenze, Thrombozyten normal, die Transaminasen stiegen leicht an.
Eine Hämolyse ließ sich ausschließen, die Untersuchungen des Stuhls auf pathogene Keime sowie auf okkultes Blut fielen mehrmals negativ aus. Mehrere Blut-, Sputum- und Urinuntersuchungen auf pathogene Keime ließen jeweils negative Befunde erheben. Verschiedene serologische Untersuchungen wie auf Toxoplasmose, Listeriose, Leptospirose, Mononucleose, Brucellose, Lues, Gonokokken,

Malaria waren sämtlich ohne pathologischen Befund. Hepatitis-A-Antikörper in einem Titer von 1:256 nachweisbar, HB_s-Antigen negativ, Tine-Test ebenfalls negativ. Immunologisch Nachweis von Rheumafaktor, bei den weiteren Untersuchungen wurden keine Autoimmunphänomene nachgewiesen, lediglich eine schwache, noch nicht repräsentative Antikörperreaktion mit Darmschleimhaut. Frische zirkulierende Immunkomplexbildungen wurden nicht gefunden. Aus den immunologischen Befunden konnte jedoch die Diagnose einer Kollagenose nicht eindeutig gestellt werden.

HNO-, augen- und zahnärztlicherseits wurden regelrechte Befunde festgestellt, ohne Anhalt für einen Fokus.

Ergänzende Röntgenuntersuchungen der Nieren und ableitenden Harnwege, Gallenblase und -wege sowie des Colons erbrachten jeweils eine regelrechte Morphologie und Funktion der untersuchten Organe. Eine Magen-Darm-Passage war vorgesehen, konnte wegen der später zu beschreibenden Krankheitsentwicklung nicht mehr vorgenommen werden.

Bei der Untersuchung des Sternalmarks wurde kein Hinweis auf eine hämatologische Systemerkrankung festgestellt, lediglich sekundäre Veränderungen wie z.B. bei akuten Entzündungen. Die Untersuchung eines aus der Leiste exstirpierten Lymphknotens erbrachte ebenfalls keine Auffälligkeiten.

Verlauf

Der Patient wurde am 1.12.79 stationär aufgenommen. Trotz der oben beschriebenen vielfältigen Untersuchungen konnte die Ursache des Krankheitsbildes bis zum 23.12.79 nicht abgeklärt werden. Die Temperaturen gingen zwar unter einer antibiotischen Behandlung mit zunächst Ampicillin und später Tetracyclin etwas zurück, Schüttelfrost trat nicht mehr auf, das Allgemeinbefinden des Patienten besserte sich jedoch nur geringfügig. Über die Weihnachtsfeiertage, vom 24.12. bis 28.12.79, erhielt der Patient trotzdem Heimurlaub. Am 28.12.79, als er zurückkam, betrug die Körpertemperatur 38,0°C. rektal, das Hb. 10,7 g%, die Leukozytenzahl 27.600, weiterhin mit Linksverschiebung im Differentialblutbild, BSG über 150 mm in der ersten Stunde, Thrombozyten 350.000, Rheumafaktor erneut positiv, Elektrophorese weiterhin unverändert mit Erhöhung der Alpha-1- und Alpha-2-Globulinfraktionen bei Erniedrigung des Albumins.

In der Nacht vom 28. zum 29.12.79 kam es dann zu einer akuten und dramatischen Verschlechterung des Befindens, wobei vor allem über linkspräcordiale Schmerzen und Luftnot geklagt wurde. Bei einem erneuten Anstieg des Fiebers auf fast 40°C. rektal sowie deutlicher Verschlechterung des EKG, wurde eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane angefertigt. Hierbei zeigte sich eine deutliche Herzdilatation mit ausgeprägten Stauungszeichen im Bereich der Lunge. Insgesamt bot sich das Bild einer "fluid lung". Gleichzeitig mit dieser Entwicklung stellte sich eine Oligurie ein, die Transaminasen und LDH wurden mit Werten über 2000 U/l bestimmt, der Quick-Wert sank auf einen pathologischen Wert ab. Zu erwähnen ist noch, daß trotz dieser Verschlechterungen der Blutdruck normoton blieb, die Herzaktion sehr tachykard (150/') war.

Angesichts dieser dramatischen Entwicklung wurde der Patient unter der Verdachtsdiagnose eines hepatorenalen Syndroms auf dem Boden einer unklaren Myokarditis auf die Intensivstation der Universitäts-Medizinischen Klinik am 30.12.79 verlegt.

Bei der Aufnahme auf der Intensivstation der Universitäts--Medizinischen Klinik befand sich der Patient in einem sehr schlechten Allgemeinzustand. Im Vordergrund stand eine respiratorische Insuffizienz mit peripherer Cyanose sowie einer Tachykardie von 130-150/' bei mäßig vergrößertem Herzen. Über beiden Lungen diffus feuchte, grobblasige Rasselgeräusche. Der Blutdruck betrug anfangs 160/90 mm Hg, wobei wegen eines vorausgegangenen RR-Abfalls auf 70 mm Hg systolisch Dopamin infundiert wurde. Das Abdomen war weich, die Darmgeräusche waren sehr spärlich. Weder Leber, Milz noch pathologische Resistenzen wurden getastet. Alle Extremitätenpulse wurden getastet, neurologisch ließen sich sämtliche Muskeleigenreflexe seitengleich und lebhaft auslösen, ein pathologischer Reflex fand sich nicht. Der Patient war somnolent, jedoch ansprechbar.

Im EKG ließ sich eine Sinustachykardie erkennen, es bestanden diffuse Erregungsrückbildungsstörungen vom Typ des Innenschichtschadens, die möglicherweise tachykardiebedingt waren. Röntgenologisch zeigte sich eine diffuse homogene, fleckförmige Verschattung der gesamten rechten Lunge sowie des linken Mittel- und Unterfeldes. Das Herz war allseits mäßig dilatiert. Insgesamt wurde dieses Bild zunächst als diffuse Viruspneumonie interpretiert, wobei eine Schocklunge differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen wurde.

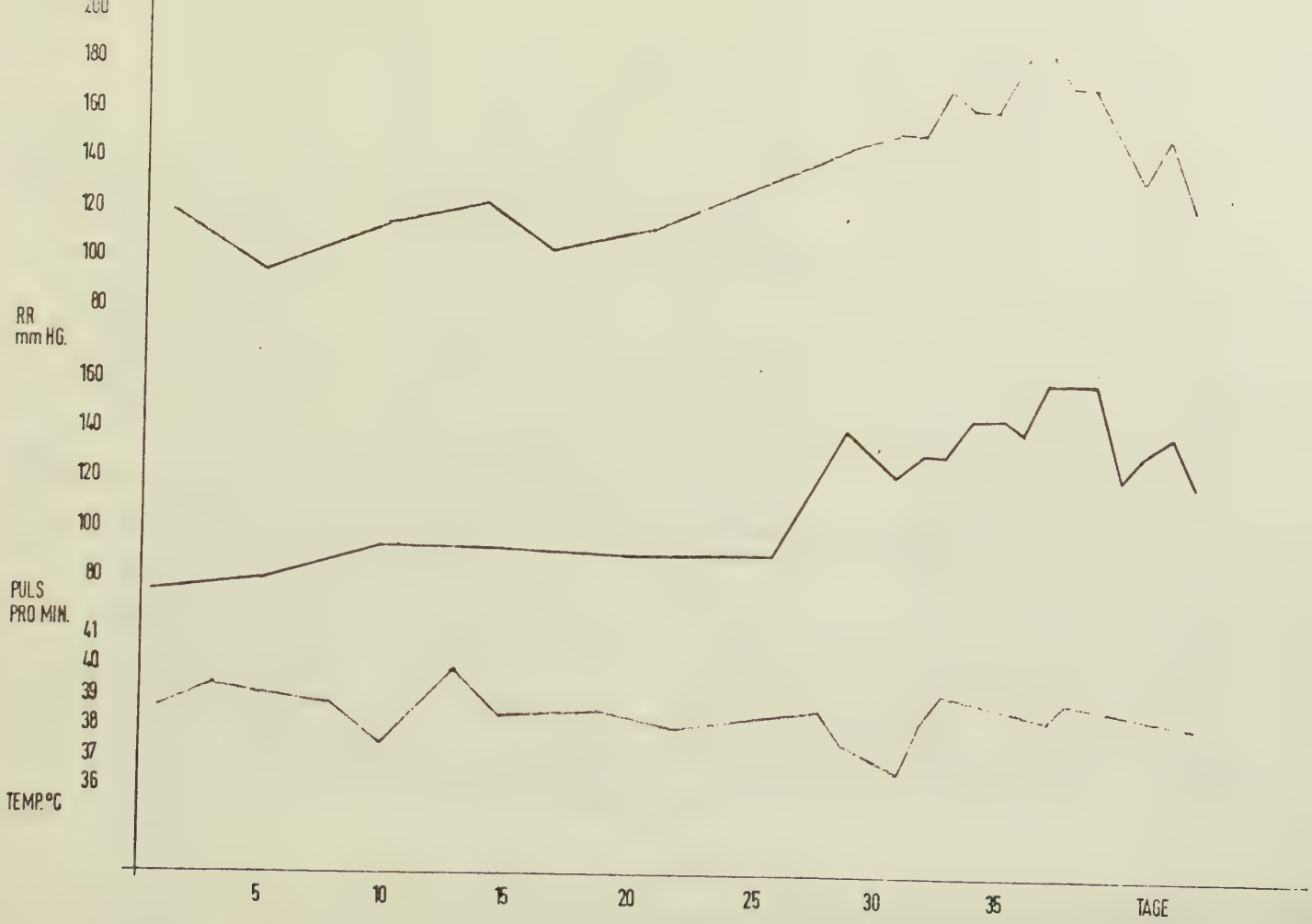
Aufgrund des gebotenen klinischen Bildes mußte der Patient sofort intubiert und beatmet werden, wobei anfangs relativ hohe Sauerstoffdosen zum Erreichen einer ausreichenden arteriellen O_2-Sättigung notwendig waren.

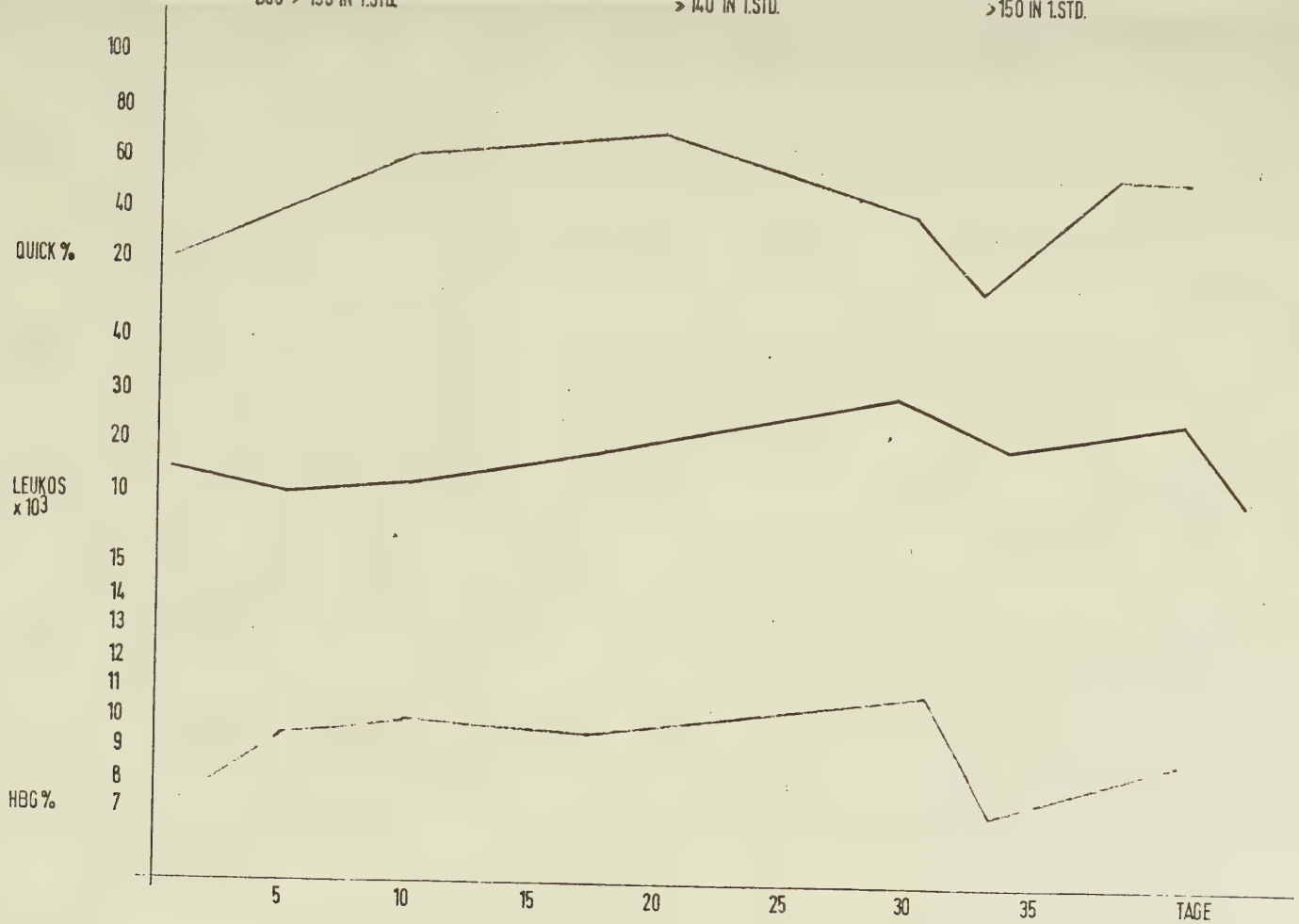
Es erfolgte in den Anfangstagen eine laborchemische Überprüfung verschiedener Parameter, z.B. Blutkulturen, bakteriologische Sputum- und Harnuntersuchungen, serologische sowie immunologische Untersuchungen, die sämtlich erneut negativ ausfielen. Es wurde lediglich der Nachweis des Rheumafaktors bestätigt, sowie ein positiver Ausfall von HB_s-Antikörpern festgestellt. Auch eine Liquoruntersuchung erwies sich als unergiebig für eine Diagnosestellung.

Im weiteren Verlauf der intensiv-medizinischen Behandlung erfolgte zunächst eine Hämofiltration und später eine Hämodialyse, da eine erhebliche Niereninsuffizienz mit Oligoanurie vorlag. Wegen Zunahme der respiratorischen Insuffizienz mußten die O_2-Dosen sowie der Beatmungsdruck gesteigert werden, damit eine ausreichende Oxygenisierung gewährleistet werden konnte. Zudem traten supra- und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen auf, die nur schwer therapeutisch zu beherrschen waren. Als weitere Komplikationen kamen eine schwere, progrdiente Verbrauchskoagulopathie, eine gastrointestinale Blutung sowie Zeichen einer intracraniellen Blutung hinzu. Somit wurde die Weiterbehandlung des ohnehin schon schweren Krankheitsbildes zusätzlich erschwert.

An Medikamenten bekam der Patient während der Intensivbehandlung insgesamt Herzglykoside, Nitroglycerin, Verapamil, Xylocain, Dopamin, Diuretika, Resochin, $NaHCO_3$, Bronchosekretolytika, Antibiotika (Cephalosporine, Aminoglykoide, Erythromycin), Heparin, Erythrozytenkonzentrate, Frischplasma, PPSB, Gammaglobuline, Cimetidin, Antazida und Corticosteroide. Eine komplette parenterale Ernährung war erforderlich. Zu erwähnen schließlich ist die Tatsache, daß angesichts des schweren Krankheitsbildes (Schockzustandes) Corticosteroide hochdosiert verabreicht wurden.

Trotz aller weiteren, intensiven Therapiebemühungen ließ sich weder die kardiale, pulmonale noch renale Insuffizienz entscheidend beeinflussen, sodaß die cerebrale Situation sich weiter verschlechterte. Auffallend war eine Blutdrucksteigerung erst in der präterminalen Phase mit systolischen Werten von maximal 190 und diastolisch 120 mm Hg, ohne daß diese Hypertonie über längere Zeit anhielt. In den Morgenstunden des 12.1.80 kam es relativ plötzlich über eine Bradykardie zu einem Herzkreislaufstillstand, der trotz Reanimationsmaßnahmen nicht mehr zu beheben war. Angesichts des unklaren klinischen Bildes wurde eine Obduktion durchgeführt. (s. Abb. I und II)


200
180
160
140
120
100
80
RR
mm HG.
160
140
120
100
80
PULS
PRO MIN.
41
40
39
38
37
36
TEMP. °C
5
10
15
20
25
30
35
TAGE


> 140 IN 1.STD.
> 150 IN 1.STD.
100
80
60
40
QUICK %
20
40
30
20
LEUKOS
x 10³
10
15
14
13
12
11
10
9
8
HBG %
7
5
10
15
20
25
30
35
TAGE

Obduktionsbefund

Frischer thrombotischer Verschluß der linken Arteria cerebri media mit subtotalem, überwiegend anämischem Mediainfarkt des Striatums sowie frontal-parietal links. Kleine frische Subarachnoidalblutungen. Mittelgradige bis starke Hirndruckzeichen.

Rezidivierte, noch hämorrhagisch-erosive und gering vernarbte Tracheobronchitis. Rezidivierte, zum Teil in Organisation befindliche, zum Teil akute, konfluierte hämorrhagische Bronchopneumonie, besonders in der rechten Lunge. Geringes, akutes intraalveoläres Lungenödem. Massive, sekundäre, überwiegend subpleurale Pilzbesiedlung der Lunge mit fleckförmig betonter fibrinöser Pilzpleuritis rechts. Ausgeprägte pulmonale hyaline Membranen.

Geringe konzentrische Linksherzhypertrophie, geringe Dilatation der rechten Herzkammer. Geringe feinfleckige, frische Herzmuskelnekrosen im Myokard des rechten Ventrikels. Einzelner, mykotischer, metastatischer Mikroabszeß im Myokard des linken Ventrikels. Fleckförmige subepikardische Blutungen.

Pfennigstückgroße, flache Ulceration der Oesophagusschleimhaut im distalen Drittel. Spärlicher hämatinsaurer Mageninhalt, multiple Erosionen und flache Ulcerationen der Magenschleimhaut, besonders im Bereich der kleinen Kurvatur mit partieller Pilzbesiedlung. Spärlicher, breiiger Teerstuhl in allen Dünn- und Dickdarmabschnitten. Herdförmige Dünndarmnekrose. 500 ml Aszites.

Geringe Lebervergrößerung, Blutstauung der Leber. Multiple perivenöse Lebernekrosen, Sternzellensiderose, intrahepatische Cholestase. Blutstauung und geringe Schwellung der Milz.

Blutstauungen der Nieren, multiple, überwiegend im Rindenbereich gelegene, anämische Niereninfarkte beiderseits.

Petechiale Hautblutungen im Bereich des Stammes.

Wesentliche histologische Organveränderungen

Herz

Mäßiggradige Hypertrophie der Muskulatur des linken Ventrikels. Vereinzelt vermehrte Eosinophilie der erhaltenen Querstreifung der Muskulatur, neben Aufhellung des Cytoplasmas. In einem kleinen Gefäß, das wahrscheinlich einer Vene entspricht, liegt eine frische verschließende, kugelförmige hyalinisierte Thrombose vor. In intramuralen Koronararterienästen liegt an einer Stelle eine herdförmige (segmentale) Destruktion der Arterienwand mit Ersatz durch mäßig zellreiches und lockeres Bindegewebe vor. In anderen Arterien bestehen polsterförmige Intimaverdickungen mit Proliferationen glatter Muskelzellen. Mehrfach liegen teils frische und hyalinisierte, teils bereits wandständige und in Organisation befindliche venöse Thrombosen vor. Das perivaskuläre (periarterielle) Bindegewebe ist deutlich vermehrt und ausgeweitet. In tieferen Schnitten liegt ein mit spärlichen Pilzfäden durchsetzter metastatischer Mikroabszeß vor. Epikard nur geringgradig fibrosiert. Im rechten Ventrikel multiple feinfleckige und feinstreifige Entparenchymisierungen, an Stelle der Muskulatur ödematös verbreitertes Interstitium mit zahlreichen Kapillaren, einzelnen Sarkolemmaschläuchen und einer nur äußerst diskreten histiocytären Zellreaktion. Feinfleckige Hyalinisierung in der Media von Arterien. Deutliche Epikardfibrose. Im Bereich des rechten Herzohrs zeigt sich eine Mikrothrombose in einem kleinen Arterienast.

Trachea

Rezidivierte, gering vernarbte und jetzt noch fleckförmig erosive, hämorrhagisch-fibrinöse Tracheitis. In den Gefäßen der äußeren Trachealwand liegt zuweilen eine geringe perivaskuläre, lymphocytäre Zellanhäufung vor.

Lunge

links: Es zeigt sich eine sehr ausgedehnte, alle Lappen füllende, teils frische, teils in Organisation befindliche konfluierte Bronchopneumonie, in den Bronchien eine akute obstruktive Bronchiolitis. Dazu eine komplizierende sekundäre Pilzpneumonie bzw. -pleuritis. Die Pulmonalgefäße sind weitgehend unauffällig, lediglich an einer Stelle besteht eine geringe periarterielle Bindegewebsvermehrung; entzündliche, d.h. vaskulitische Veränderungen fehlen. Die alveolären Septen sind verbreitert und enthalten homogenes, eosinophiles Zellmaterial und gehen in ausgedehnte pulmonale hyaline Membranen über.

rechts: Die rechte Lunge weist ähnliche Befunde wie links auf, eine nennenswerte Pilzinfektion ist jedoch nicht nachweisbar. Hier liegen zusätzlich ausgedehnte herdförmige, frische Lungenblutungen vor.

Leber

Läppchenarchitektur regelrecht, Periportalfelder etwas fibrosiert, Gallengänge regelrecht, wenngleich Cholestase erkennbar. In den perivenösen Anteilen der Läppchen unterschiedlich stark ausgeprägte Leberzellnekrosen. Die Äste der Arteria hepatica sind an zahlreichen Stellen durch teils polsterförmige, teils konzentrische Intimaproliferationen eingeengt, einige der Gefäße sind auch verschlossen.

Milz

Die Intima der peripheren Milzarterienäste ist zuweilen etwas verdickt und von mäßiger Zellularität. Keine Infarkte, keine sicheren vaskulitischen Veränderungen.

Nieren

links: Mehrere leicht unterschiedlich alte anämische Niereninfarkte im Rindenbereich. Glomerula nicht wesentlich verändert. Zahlreiche intrarenale Nierenäste sind teils obliteriert, teils hochgradig eingeengt. Hier liegen neben einer geringen zellulären Intimaproliferation multiple thrombotische, unterschiedlich alte Gefäßeinengungen bzw. -verschlüsse vor. Zum Teil sind die Arterien durch derbe, nur gering rekanalisierte kollagene Bindegewebsstränge markiert.

rechts: So wie auf der linken Seite, einige frischere anämische Niereninfarkte, teils im Rinden-, teils im Markbereich. In einer kleinen Vene läßt sich eine frischere Thrombose nachweisen. Die im Markbereich gelegenen Arterien sind wiederum mehrfach durch kollagenes Bindegewebe eingeengt bzw. verlegt. Neben Fibrinresten bestehen Organisationszeichen.

Mesenterium

Mehrere Gefäße mit konzentrischer Intimaproliferation sowie Gefäßeinengung.

Oesophagus und Magen

Bis auf einige hämorrhagische, teilweise mit Pilzen besiedelte Erosionen, keine nennenswerten angiitischen Prozesse nachweisbar.

Dünn- und Dickdarm

Im Dünndarmbereich liegt eine fleckförmig betonte, geringe ischämische Enteritis vor, im Dickdarm eine ganz diskrete feinstfleckige Schleimhautfibrosierung.

Pankreas

Histologisch findet sich nur ganz vereinzelt eine leicht einengende konzentrische Intimafibrose in kleinen Arterien-

ästen. In einem größeren Arterienast liegt wiederum eine herdförmige Destruktion der Arterienwand mit partieller fibröser, völliger Einengung des Gefäßlumens vor.

Prostata
Hyperplasie des Drüsenepithels, in einigen Venen zeigen sich frische parietale Thrombosen.

Hoden
Man erkennt multiple, teils frische, teils in Organisation befindliche thrombotische Gefäßverschlüsse.

Nebennieren
Fragliche knotige Hyperplasie.

Schilddrüse
Kein wesentlicher pathologischer Befund.

Gallenblase
Kein wesentlicher pathologischer Befund.

Aorta
Ganz geringe diffuse Aortensklerose. Vasa vasorum ohne pathologischen Befund.

Tonsille
Keine pathologischen Auffälligkeiten.

Histologisches Gesamturteil
Histologisch ausgedehnte, mit umfangreichen Thrombenbildungen einhergehende, teils obturierende, teils stenosierende Arteriopathie mittlerer und kleinerer Arterienäste im Herzen, in der Leber, Pankreas, Mesenterium, Nieren und Prostata.

Neuropathologischer Befund

Makroskopische Diagnose
Kleine frische Subarachnoidalblutungen, Verdacht auf anämisch-hämorrhagischen, subtotalen, frischen Infarkt im Versorgungsgebiet der linken Arteria cerebri media.

Mikroskopische Befunde

Stammganglien links
Frischer anämisch-hämorrhagischer Infarkt des Striatums, keine arteriosklerotische oder entzündliche intracerebrale Gefäßveränderung.

2.-3. Frontalwindung links
Frischer anämischer Infarkt.

Inselregion links
Randzone eines frischen anämischen Infarktes.

Arteria carotis interna und Arteria cerebri media links
Zeichen für leichte arteriosklerotische Intimaveränderungen, keine entzündlichen Gefäßwandveränderungen, frischer thrombotischer Verschluß der Arteria cerebri media.

Gesamt-neuropathologische Diagnose
Sehr leichte Arteriosklerose, keine Zeichen für eine entzündliche Gefäßwanderkrankung, frischer thrombotischer Verschluß der linken Arteria cerebri media mit subtotalem, überwiegend anämischem Mediainfarkt des Striatums sowie der Fronto-parietal-Region links.

Hauptleiden
Arteriopathie

Todesursache
Herz- und Kreislaufversagen bei respiratorischer Insuffizienz.

DISKUSSION

Es handelte sich um einen 29-jährigen, aus Italien stammenden Patienten, dessen Familien-, Eigen- und Sozialanamnese im wesentlichen unauffällig war. Bis zu seiner Erkrankung hatte er seinen Beruf als Friseur ausgeübt. Während eines 3-wöchigen Urlaubs im Heimatland im September 1979 hatte er sich sehr wohl gefühlt, auch nach der Rückkehr in die Bundesrepublik erfreute er sich bester Gesundheit. Lediglich etwa 3 Wochen vor der Klinikeinweisung hatte er einen flüchtigen Sklerenikterus beobachtet, der jedoch ohne jegliche subjektiven Beschwerden auftrat und sich spontan zurückbildete. Die eigentlichen, schwerwiegenden Beschwerden traten ca. 1 Woche danach auf, wobei hohes Fieber bis 40°C. mit Schüttelfrost und eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens zunächst beklagt wurden. Danach entwickelten sich Appetitlosigkeit, epigastrische Schmerzen und ein zunehmender Gewichtsverlust. Es erfolgte eine ambulante Untersuchung durch den Hausarzt, der lediglich eine symptomatische Behandlung einleitete, da die Krankheitsursache von ihm nicht erkennbar war. Angesichts des fehlenden therapeutischen Erfolges wurde der Patient zur Weiterklärung der Beschwerden in ein auswärtiges Krankenhaus eingewiesen.

Auch während der stationären Beobachtung und Untersuchung in dem auswärtigen Krankenhaus bestanden weiterhin die beklagten Beschwerden: subfebrile bis febrile Temperaturen, reduzierter Allgemeinzustand, fortschreitende Gewichtsabnahme, anhaltende Appetitlosigkeit. Auffälligste pathologische Laborparameter waren eine deutliche Anämie, eine Leukozytose, maximale BSG, positiver Rheumafaktor und ein leicht erhöhter Gamma-GT-Wert, jedoch ohne weitere Cholestasezeichen. Erweiterte serologische und bakterielle

Untersuchungen ließen keinen Anhalt für eine Infektionskrankheit erkennen, weshalb Untersuchungen zum Ausschluß eines malignen Prozesses eingeleitet wurden.

I.v.Urogramm-. -Cholezyst-Cholangiogramm und Colon-KE ergaben jeweils unauffällige Befunde. Eine vorgesehene Gastroskopie bzw. MDP mußte zunächst wegen hohen Fiebers verschoben werden und konnte wegen des weiteren Krankheitsverlaufs nicht mehr durchgeführt werden. Eine vorgenommene Sternalpunktion sowie die histologische Untersuchung eines exstirpierten Leistenlymphknotens ergaben keinen diagnostischen Hinweis auf die vorliegende Erkrankung. Auch eine ex juvantibus durchgeführte Behandlung mit Antibiotika und Antiphlogistika erbrachte keinen entscheidenden therapeutischen Erfolg. Es kam allerdings vorübergehend kurz vor den Weihnachtsfeiertagen zu einer vom Patienten angegebenen subjektiven Befundbesserung, weshalb ihm Heimurlaub vom 24.12. bis zum 28.12.79 gestattet wurde.

Nach Rückkehr ins Krankenhaus am 28.12.79 klagte der Patient plötzlich über Luftnot und Stenokardien, wobei die mehrmals erfolgten physikalischen Untersuchungen keine Ursache der beklagten Dyspnoe aufdecken ließen. In den Vormittagsstunden des folgenden Tages verschlechterte sich dann sehr dramatisch die Atemsituation des Patienten, weshalb die sofortige Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane vorgenommen wurde. Nunmehr zeigte sich das röntgenologische Bild einer "fluid lung", wobei differentialdiagnostisch eine beiderseitige Bronchopneumonie in Erwägung gezogen wurde. Es erfolgte daraufhin die sofortige Verlegung des Patienten auf die Intensivstation mit Einleitung entsprechender Intensivtherapiemaßnahmen.

Im Rahmen dieser doch bedrohlichen Krankheitsentwicklung kam es neben einer zunehmenden respiratorischen Insuffizienz zu einer Oligoanurie mit sehr raschem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen, weshalb der Patient auf die Intensivstation der Universitäts-Medizinischen Klinik verlegt wurde, zumal dort die Möglichkeit einer eventuell notwendigen Dialyse gegeben war. Vor der Verlegung durchgeführte laborchemische Analysen hatten u.a. überraschenderweise massiv erhöhte leberspezifische Enzyme sowie Gerinnungsstörungen ergeben. Auch auffallend zum Zeitpunkt der Verlegung war die Tatsache, daß klinisch ein Schock im engeren Sinne nicht vorlag (normale Blutdruckwerte, leichte Tachykardie).

Beim Eintreffen des Patienten auf der Intensivstation der Medizinischen Klinik der Universität fanden sich eine respiratorische, renale und hepatische Insuffizienz, deren Genese zu diesem Zeitpunkt völlig unklar war. Klinisch bot sich das Bild eines Schockzustandes, der allerdings nicht mit einer wesentlichen Beeinträchtigung des Blutdrucks einherging. Es erfolgte danach eine 15--tägige Beobachtung und Behandlung des Patienten, in deren Verlauf nochmals eingehende serologische Untersuchungen bezüglich der Ursache des Krankheitsgeschehens vorgenommen wurden, die keine genaue Diagnosestellung mehr erbrachten, allerdings ohne invasive diagnostische Maßnahmen, die der klinische Zustand des Patienten nicht mehr zuließ.

Therapeutisch mußten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation eine maschinelle Beatmung durchgeführt und im weiteren Verlauf mehrfach Dialysen vorgenommen werden. Der Status febrilis blieb trotz Antibiotika--Therapie unbeeinflußt, es kam zu einer erheblichen Verschlechterung auch der Leberfunktion mit Entwicklung einer Verbrauchskoagulopathie und nachfolgend einer

oberen Gastrointestinalblutung. Alle weiteren intensiven Therapiemaßnahmen hielten den progredienten und letztendlich letalen Krankheitsverlauf nicht mehr auf, der Patient verstarb im protrahierten Herzkreislaufversagen.

Auch die durchgeführte Obduktion ließ erhebliche Schwierigkeiten in der Diagnosestellung erkennen. Es wurden histomorphologisch entzündliche Arterienveränderungen entdeckt, die nicht eindeutig einer bestimmten Arteriopathie zugeordnet werden konnten. Differentialdiagnostisch kamen sowohl die Thrombangiitis obliterans als auch die Panarteriitis nodosa am ehesten in Betracht. Auch wenn die Gefäßveränderungen nicht absolut typisch für die Panarteriitis nodosa waren, wird im Rahmen dieser Abhandlung versucht, die Grunderkrankung doch eher der Panarteriitis nodosa als der Thrombangiitis obliterans zuzuordnen, zumal von seiten des klinischen Bildes, des Krankheitsverlaufs und der postmortal erhobenen pathohistologischen Befunde ausreichende Hinweise diesbezüglich zu erkennen waren.

Bezüglich der klinischen Symptomatologie sind drei wichtige Kriterien zu verzeichnen, die für die Thrombangiitis obliterans sprechen würden. Es handelt sich um das Alter, das Geschlecht und einen schweren Nikotinabusus. Die Erkrankung wird fast ausschließlich bei Männern unter 40 Jahren diagnostiziert. Die Bevorzugung von Rassen, Bevölkerungsklassen oder Berufen ist nicht festzustellen, wenngleich LEU (89) die Thrombangiitis obliterans bei 15 von 38 Patienten beobachtete, die außerhalb ihrer Heimatländer (in einem fremden Sprachgebiet) lebten und deshalb eine Entwurzelung als begünstigenden Faktor vermutete. Auffallend außerdem ist bei fast allen Patienten mit der Erkrankung ein schwerer Nikotinabusus (mehr als 20 Zigaretten täglich), der inzwischen als fast pathognomisch für die Krankheit gilt.

Inwieweit die von LEU beobachtete Entwurzelung Einfluß auf die Rauchgewohnheiten der Betroffenen ausübt, muß noch geklärt werden. Vermißt wurden allerdings zwei sehr häufige klinische Befunde, die bei der Thrombangiitis obliterans fast immer anzutreffen sind: ein Ischämie--Syndrom mit Claudicatio intermittens und eine Thrombophlebitis saltans. Beide Symptome treten in über 70% der Fälle auf (SCHATZ - 145). Das Fehlen beider spricht somit sehr gegen die Thrombangiitis obliterans, wenngleich sie, so wie das ebenfalls in diesem Fall nicht zu beobachtende Raynaud-Phänomen, keine obligaten Erscheinungen darstellen.

Die Panarteriitis nodosa kommt ebenfalls in allen Ländern der Erde vor und befällt ebenso praktisch sämtliche Rassen. Die Krankheit kann in jedem Lebensalter auftreten, wird jedoch vorwiegend zwischen dem 3. und 5. Lebensjahrzehnt angetroffen und bevorzugt eindeutig das männliche Geschlecht, wobei das Verhältnis Mann:Frau zwischen 3:1 und 10:1 angegeben wird, (NUZUM - 114; FROHNERT - 43; SAILER - 144; GRIFFITH - 56; KEETON - 78).

Im Gegensatz zu anderen Gefäßleiden gibt es bei der Panarteriitis nodosa typische Prodromalerscheinungen, die besonders ausgeprägt sein können. Die Kranken klagen zunächst über Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit und nicht zuletzt Gewichtsabnahme. Diese uncharakteristischen Beschwerden sind wohl im Rahmen eines Status febrilis zu interpretieren, zumal bei der Panarteriitis nodosa fast immer erhöhte Temperaturen bestehen, die manchmal über längere Zeit nur subfebrile Werte erreichen, meistens aber schon frühzeitig einen remittierenden oder sogar ausgesprochen septischen Charakter aufweisen (SAILER - 144). Da in den meisten

bisherigen Veröffentlichungen das Auftreten von Fieber bei dieser Erkrankung mit 70-100% der Fälle angegeben wird, kann dieses Symptom als praktisch obligat angesehen werden. Bei dem hier diskutierten Fall hatte das Krankheitsbild mit erhöhten Temperaturen begonnen, die zeitweilig septische Werte aufwiesen, ein führendes Symptom waren, während des gesamten Krankheitsverlaufs bestanden und vor allem therapeutisch weitgehend unbeeinflußt blieben. Begleitet wurde das Fieber intermittierend von Schüttelfrösten, die bei der Panarteriitis nodosa keine Seltenheit darstellen. Bezogen auf die Thrombangiitis obliterans sollen erhöhte Temperaturen nur auftreten, wenn infizierte Gangräne oder Ulzerationen vorhanden sind.

Zwei bei der Panarteriitis nodosa häufig beschriebene Symptome, die jedoch nicht obligat sind, fehlten bei dem Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung, wenngleich sie in der Endphase doch noch aufgetreten sind. Es handelt sich erstens um die Tachykardie (vorhanden in 94% nach GRIFFITH und VURAL (56); in 66% nach HOLSINGER (66)). Die Tachykardie wird meist als Begleiterscheinung der erhöhten Temperatur einerseits, andererseits als Folge einer Myokardialbeteiligung der Erkrankung angesehen (HOLSINGER - 66; JAMES und BIRK - 72). Eine Tachykardie ließ sich jedoch erst im präterminalen Stadium und bei einem Schockzustand feststellen, so daß deren diagnostische Verwertbarkeit nicht mehr gegeben war. Zur klinischen Diagnose der Thrombangiitis obliterans spielt die Tachykardie keine Rolle.

Die Entwicklung und Pathophysiologie der Hypertonie bei Panarteriitis nodosa ist nach wie vor umstritten. Eine arterielle Hypertonie ist im Frühstadium der Erkrankung nur in 10-15% der Patienten vorhanden (WAMBACH et al - 168). HOLSINGER (66) fand die Hypertonie als ein führendes klinisches Symptom in 67% der von ihm untersuchten Fälle, FROHNERT und SHEPS (43) allerdings nur eine Inzidenz von 28% in einer Durchsicht von 130 Patienten. ROSE und SPENCER (141) schlossen, daß die Hypertonie im Rahmen der Panarteriitis nodosa die Folge eines Abheilungsprozesses bei einem Nierenbefall darstellt. GRIFFITH und VURAL (56) warnten davor, das Fehlen der Hypertonie, obwohl sie als Frühsymptom der Panarteriitis nodosa anerkannt ist, als Ausschlußkriterium zu verwerten. Es wird nunmehr angenommen, daß narbige Stenosierungen der intrarenalen Arteriolen in der Heilungsphase zur Entwicklung der arteriellen Hypertonie führen. Wie in einem vorausgegangenen Abschnitt schon erwähnt, läßt sich bei der Thrombangiitis obliterans kein auffälliger Blutdruckanstieg feststellen, womit auch dieses Symptom nicht von entscheidender Bedeutung wäre. Erst bei ausgeprägtem Befall der Nierenarterien kann sich die Hypertonie allmählich entwickeln, was allerdings in kurzer Zeit geschehen kann. Somit wäre dann eine starke Ähnlichkeit mit der Panarteriitis nodosa gegeben, die vom rein klinischen Verlauf differential-diagnostische Probleme ergeben könnte. Eine Hypertonie ist bei dem Patienten erst präfinal aufgetreten, so daß eine differential-diagnostische Verwertung nicht mehr erfolgen konnte.

Die von dem Patienten zu Anfang des Krankheitsbildes beklagten Oberbauchschmerzen lassen sich zu diesem Zeitpunkt eher der Panarteriitis nodosa als der Thrombangiitis obliterans zuordnen, da sie mit 65% (Panarteriitis nodosa)

gegenüber nur 21% (Thrombangiitis obliterans) (Tabelle 3 resp. 5) als Frühsymptomatik auftreten.

Neben den Allgemeinsymptomen fanden sich laborchemisch deutliche Hinweise auf ein akut-entzündliches Geschehen, die ante mortem mit erheblichen differential-diagnostischen Schwierigkeiten verbunden waren und nicht entscheidend diagnostisch verwertet werden konnten. Obwohl in der Literatur fast immer betont wird, daß es für die Panarteriitis nodosa keine typischen laborchemischen Veränderungen gibt, wobei sogar NUZUM 1954 (114) behauptete, daß die Laborbefunde bei der Erkrankung genauso bizarr ausfallen können wie die klinischen Symptome, fällt auf, daß in fast allen Kasuistiken eine Anämie, Leukozytose und fast maximale Blutsenkung beschrieben wurden. Ein ähnlich pathologischer Ausfall dieser Parameter wurde bei dem Patienten festgestellt, womit der dringende Verdacht auf eine Panarteriitis nodosa gegeben war. Diese Laborbefunde in Zusammenhang mit dem Fieber und der Gewichtsabnahme sorgten aber anfangs für differential--diagnostische Verwirrung, da sie Ausdruck sowohl einer Infektionskrankheit als auch eines malignen Prozesses hätten sein können, was auch zunächst angenommen wurde. Mittels entsprechender Untersuchungen gelang der Ausschluß einer Infektionskrankheit. Infolge des dann sehr rasch eingetretenen letalen Ausgangs konnte ein Malignom als Ursache des Krankheitsbildes nicht mehr ausgeschlossen werden.

In einigen Veröffentlichungen der letzten Jahre wurde mehrfach über Fälle von histologisch gesicherter Panarteriitis nodosa berichtet, bei denen die Agglutinationstests zum Nachweis des Rheuma-Serum-Faktors (Latextest, Waaler-Rose-Test) positiv ausgefallen waren. HENNING und SCHEIFFARTH (64) geben 12%, SCHOEN (146) 20-40% von

untersuchten Fällen an. RONCO et al (139) fanden in 9 von 39 Patienten mit Panarteriitis nodosa positive Rheumafaktoren, ein Befund, der mit früheren Literaturberichten über Einzelfälle der Erkrankung korrelierte (TREPO et al - 165; CONN u. MCDUFFIE - 20; FYE et al - 46; HÜTTEROTH et al - 70; DRUEKE et al - 30; PHANUREK - 125). LEIB et al (87) stellten in 14 von 45 Fällen, ZIZIC u. Mitarb. (181) in 44% einen positiven Befund fest. Auch in Kasuistiken von WAMBACH et al (168), OHME et al (116) und MÜLLER (108) wurden ähnliche Befunde erhoben. Da bei dem hier geschilderten Krankheitsverlauf der Rheumafaktor bei mehreren Bestimmungen immer positiv ausfiel, scheint ein doch sehr wichtiger Hinweis auf eine Erkrankung des rheumatischen Formenkreises vorzuliegen, zu dem die Panarteriitis nodosa allgemein, aber nicht die Thrombangiitis obliterans zugerechnet wird.

Unter den weiteren immunserologischen Phänomenen, die bisher bei der Panarteriitis nodosa beschrieben worden sind, steht seit einigen Jahren das HB_s-Antigen im Vordergrund mehrerer Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Hepatitis B und dieser Erkrankung. Da ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen inzwischen durch zahlreiche Mitteilungen wahrscheinlich gemacht wurde (BAKER - 4; DÖLLE - 28; DUFFY - 33, FYE - 46; GERBER - 47; GOCKE - 49, 50, 51; HÜTTEROTH - 70; KOFF - 81; KOMPISCH - 82), wäre es von großer diagnostischer Bedeutung, wenn in diesem Fall das HB_s-Antigen nachgewiesen wurde. Dieses Antigen wurde mehrfach negativ, Anti-HB_s jedoch positiv bestimmt. Es bedeutet, daß ein Kontakt mit dem Hepatitis-B-Virus stattgefunden haben mußte, wobei zum Zeitpunkt der Bestimmungen des Virusantikörpers die Viruselimination erfolgt war. Der bei der anamnestischen Exploration angegebene flüchtige Sklerenikterus, möglicherweise Ausdruck einer milde verlaufenen Hepatitis-B-Infektion,

wäre somit in diesem Zusammenhang zu erklären, wie schon in einigen Publikationen erwiesen (LEHMANN - 86). Dieser Befund würde dann sehr für die Panarteriitis nodosa und gegen die Thrombangiitis obliterans sprechen, zumal bei letzterer Erkrankung keinerlei solcher immunologischen Parameter bzw. Auffälligkeiten beschrieben worden sind.

Andere häufig erwähnte Laborparameter wie sie bei der Panarteriitis nodosa vorkommen können, wie eine Eosinophilie (PORTWICH - 127; LEIB et al - 87; RONCO et al - 140) sowie der Nachweis von LE-Zellen (LINCOLN und RICHER - 94; KEETON - 78) waren bei dem Patienten nicht nachweisbar. Sie haben aber genauso wenig diagnostische Bedeutung wie antinukleäre Antikörper oder Komplementverminderung, zumal sie, wenn in dem einen oder anderen Fall beobachtet, eine Seltenheit darstellen. Sie spielen lediglich eine wichtige Rolle, wenn es um die Differentialdiagnose der Panarteriitis nodosa gegenüber den anderen Vaskulitiden und Kollagenosen geht.

Für die Thrombangiitis obliterans gibt es schlechthin keine charakteristischen Laborveränderungen. In letzter Zeit aber wurde über pathologische Veränderungen beim Plättchenaggregationstest nach BREDDIN sowie Nachweis von HLA-A9- und Anti-Elastin-Antikörper berichtet, die jedoch in diesem Falle nicht durchgeführt wurden und somit zur Klärung des Krankheitsbildes nicht beitragen können.

Zusammenfassend scheinen sämtliche oben beschriebenen, bei dem Patienten erhobenen, pathologischen Laborbefunde eindeutig eher auf das Vorliegen einer Panarteriitis nodosa als einer Thrombangiitis obliterans hinzuweisen.

Nicht entscheidend aber wichtig für die weitere Differenzierung der entzündlichen Arteriopathien voneinander dürfte der Verlauf der Erkrankung mit den klinischen Zeichen der Organmanifestation sein. Im Gegensatz zur Panarteriitis nodosa neigt die Thrombangiitis obliterans eher zu einem chronisch-progredienten Verlauf. GRIFFITH und VURAL (56) gaben die kürzeste Krankheitsdauer einer Panarteriitis nodosa mit 1 Monat an. SAILER et al (144) beschrieben einen Fall, in dem der Patient die Erkrankung nur 4 Monate überlebte, außerdem einen zweiten Fall, der nahezu unmittelbar nach Krankheitsbeginn in das Terminalstadium überging und schließlich einen Fall von einem sogar besonders kurzen und dramatischen Verlauf von nur 8 Tagen. Ähnlich rasch verstarb ein Patient von OEHME et al (116) an einer Panarteriitis nodosa. Insgesamt ist der Verlauf der Erkrankung unberechenbar (BLENCKE et al - 9; LÜCHTRATH et al - 96; RASENACK - 129). Im hier geschilderten Krankheitsbild erlag der Patient seiner Krankheit nach etwas über zweimonatigem Verlauf, wobei das Terminalstadium besonders kurz und dramatisch verlief. Infolgedessen läßt sich die Erkrankung des Patienten, dem Verlauf nach zu urteilen, eher der Panarteriitis nodosa zuordnen, da angenommen werden darf, daß die Thrombangiitis obliterans eher chronisch-progredient abgelaufen wäre, zumal in einer Statistik von SCHATZ et al (145) nur 3 von 41 Patienten eine Überlebenszeit von weniger als 1 Jahr aufwiesen. LEU (89) ist sogar der Ansicht, daß die Erkrankung benigne verläuft, wobei nach Jahrzehnten ein spontanes "Ausbrennen" erfolgen kann.

Bezüglich Organmanifestationen entzündlicher Gefäßerkrankungen, vor allem der hier diskutierten, liegen inzwischen zahlreiche Veröffentlichungen vor. Daß sowohl die Panarteriitis nodosa als auch die Thrombangiitis obliterans verschiedene Organe befallen können, steht außer Zweifel. Typisch, sogar fast charakteristisch für beide Erkrankungen

ist der Befall der Koronararterien. In einem sehr hohen Prozentsatz der Fälle von Thrombangiitis obliterans gaben ASANG und MITTELMEIER (1) 96% an, während MÜLLER (108) und SCHUHMACHER (148) 70% für die Panarteriitis nodosa beschrieben. Bei beiden Angiitiden dürfte somit der Ausdruck einer Koronarbeteiligung die Angina pectoris bzw. Herzrhythmusstörungen sein, wobei allein von diesem Symptomenkomplex eine entscheidende differential-diagnostische Hilfe nicht zu erwarten ist. Am Beispiel dieses Falles dürfte vom klinischen Bild her ein kardialer Befall vorgelegen haben, der sicherlich zu der akuten Verschlechterung des Krankheitsbildes beigetragen hatte. Der Patient hatte ja zunächst über Stenokardien geklagt, kurze Zeit später trat dann die zunehmende Dyspnoe und die kardiopulmonale Dekompensation ein, die sowohl klinisch als auch röntgenologisch nachzuweisen war.

Gegenüber dem Befall anderer Organe tritt die Manifestation der Vaskulitiden, speziell hier der Thrombangiitis obliterans und der Panarteriitis nodosa, an der pulmonalen Strohmbahn in ihrer Bedeutung für die Klinik zurück. In ihrer eingehenden Arbeit über die Thrombangiitis obliterans fanden ASANG und MITTELMEIER (1) nur in 8 von 72 Fällen (11%) einen pulmonalen Befall. LEU (91) stellte in seinen Beobachtungen der Panarteriitis nodosa eine sichere Lungenbeteiligung nur in 6 von 42 Fällen (14%) fest. Angesichts dieses doch relativ seltenen Lungenbefalls, wobei in solchen Fällen eine ähnliche Symptomatologie im Sinne von Dyspnoe und pulmonalen Infiltrationen vorliegen dürfte, muß eine klinische Relevanz als nicht gegeben angenommen werden.

Ähnliches gilt für die Nierenbeteiligung, die bei beiden Gefäßentzündungen mit über 80% (MÜLLER - 108) für die Panarteriitis nodosa, ASANG und MITTELMEIER (1) für die Thrombangiitis obliterans angegeben wird. Wie schon bei

der Diskussion der Hypertonie erwähnt, ist diese ein Spätsymptom bei angiitischem Nierenbefall und ist nur zu erwarten, wenn große, hilusnahe Nierenarterien befallen werden. Es wäre dann jedoch von klinischer Bedeutung, das Krankheitsbild gebenüber der malignen Nephrosklerose FAHR abzugrenzen, die eine ähnliche Symptomatik aufweist. Das Auftreten von anämischen Niereninfarkten führt zu einer Funktionsstörung des Organs, wobei sich eine Niereninsuffizienz entwickelt. In diesem Fall muß eine Nierenbeteiligung klinisch angenommen werden in Anbetracht des terminalen Schockzustandes mit Entwicklung einer Oligoanurie und terminalen Niereninsuffizienz, die später sogar mehrfach Hämodialysen erforderlich machte.

Zusammenfassend läßt sich eindeutig festhalten, daß die klinischen Symptome infolge der verschiedenen Organmanifestationen der hier diskutierten Angiitiden auch bei dem Patienten aufgetreten waren, jedoch zum Zeitpunkt ihrer klinischen Erscheinung diagnostisch bzw. differentialdiagnostisch nicht mehr relevant waren, zumal beide entzündlichen Arteriopathien ähnliche Veränderungen an den betroffenen Organen verursachen. Somit mußten schließlich die histomorphologischen Befunde zur Differenzierung beider Erkrankungen herhalten, um die genaue Diagnose des Krankheitsbildes stellen zu können.

Bei der histologischen Untersuchung der Organe nach Autopsie stellte man als Grundkrankheit eine diffuse Arteriopathie fest, die teils obturierend und teils stenosierend war. Betroffen waren kleine und mittlere Arterien und hin und wieder Venen, die großen Arterien waren frei. Demnach läßt sich klar festhalten, daß eine

Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße einschließlich der Venolen vorlag, so daß die große Gruppe der Entzündungen großer Gefäße differentialdiagnostisch nicht in Betracht kommt. Nach morphologischen Kriterien lag sogar die Vaskulitis zahlreicher Organe zwischen einer Thromb- - bzw. Endangiitis obliterans und einer Panarteriitis nodosa, wobei anhand der uns vorliegenden klinischen und histologischen Daten einschließlich des Krankheitsverlaufs eine Zuordnung der Grundkrankheit zu einer dieser Gefäßentzündungen vorgenommen werden soll.

Zunächst müssen die "typischen" histomorphologischen Befunde bei den zwei hier abzugrenzenden Angiitiden erörtert werden. Die Histomorphologie der Panarteriitis nodosa weist vier Stadien auf:

1. Degeneratives Stadium mit Ödem und fibrinösem Exsudat der Media.
2. Entzündliches Stadium mit Ausbreitung des fibrinoiden Exsudates zur Intima und Adventitia. Ein zelluläres entzündliches Infiltrat tritt auf. In diesem Stadium bricht die Elastica interna auseinander. Das subendotheliale Bindegewebe proliferiert und kann von entzündlicher Reaktion betroffen werden. Das Ergebnis ist eine mehr oder weniger vollständige Arterienobliteration.
3. Das leuko- und lympho-plasmozytäre Infiltrat wird zunehmend von bindegewebiger Proliferation und neugebildeten Kapillaren durchsetzt.
4. Das junge Bindegewebe wird durch eine konzentrische Sklerose mit Retraktion oder völliger Obstruktion des Gefäßlumens ersetzt.

Diese verschiedenen Entwicklungsstadien werden gleichzeitig bei verschiedenen Gefäßen beobachtet. Dieses zeitliche Nebeneinander ist eine der bemerkenswertesten histologischen Eigenschaften der Panarteriitis nodosa.

Im Hinblick auf die Thrombangiitis obliterans faßten LEU und BRUNNER 1973 (90) die Kriterien zur histologischen Diagnose zusammen:

1. Intimaproliferation mit Nachweis von frühzeitig organisierten zellreichen Thromben sowie der stets regelmäßigen Beteiligung von Venen im Sinne einer Panphlebitis.
2. Weitgehende Intaktheit der Elastica interna.
3. Wenig Beteiligung der Media und Adventitia.

Einschränkend stellten sie aber fest, daß es kein anatomisch-pathologisches Bild gibt, das als eindeutiges Korrelat des von Buerger beschriebenen Krankheitsbildes gelten kann. Die morphologischen Befunde, die bei der Thrombangiitis obliterans gefunden werden, können jederzeit auch bei anderen Arteriopathien aus dem primär-entzündlichen Formenkreis beobachtet werden. Eine Abgrenzung läßt sich daher bei diesen Fällen meist nur auf Grund des klinischen Verlaufsbildes und der Lokalisation der Läsionen machen. Wohl bestehen auch im Auftreten der morphologischen Einzelbefunde gewisse Unterschiede, die aber in keinem Fall als spezifisch gelten dürfen. Auf Grund des morphologischen Befundes allein ist es nicht möglich, die primär-entzündlichen Arteriopathien auseinander zu halten. Pathologisch-anatomisch gibt es also eine Thrombangiitis obliterans im Sinne eines morphologischen Befundes, aber kein Korrelat zum Morbus Buerger im klinischen Sinne. Man kann daher lediglich in Kenntnis des klinischen Verlaufsbildes aussagen, ob die morphologischen Befunde dazu passen oder nicht.

Bezüglich der autoptisch erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde bestand kein Zweifel, daß es sich bei dem Patienten um eine obliterierende Arteriopathie handelte, die mehr oder weniger disseminiert aufgetreten war. Normalerweise bereiten die Panarteriitis nodosa und die Thrombangiitis obliterans dem Pathologen diagnostisch dann keine oder nur geringe Schwierigkeiten, wenn er Frühstadien beider Erkrankungen zu sehen bekommt. Dies sei aber derart selten, daß praktisch nicht damit gerechnet werden kann (DOERR - 27). Man findet meistens bindegewebige Gefäßplomben und Obliterationen, rekanalisierte Thromben und teilweise eine Mitbeteiligung der Venen. Als Startphänomen beider Erkrankungen ist die fibrinoide Nekrose anzusehen, die bei der Thrombangiitis obliterans von der Intima und bei der Panarteriitis nodosa von der Media ausgeht. Da aber bei dem Patienten nirgends eine fibrinoide Nekrose entdeckt werden konnte, muß man davon ausgehen, daß hier kein Frühstadium mehr vorlag. Darüber hinaus waren die Gefäßveränderungen für keine der beiden Erkrankungen typisch, so daß sie, die Grundkrankheit betreffend, durch andere Faktoren beeinflußt worden sein müssen. Welche Bedeutung diese Befunde für die endgültige Klärung des Krankheitsbildes haben, wird später zu erörtern sein, da zunächst die histomorphologischen Arterienveränderungen dargelegt werden sollen.

Am Herzen zeigten sich in mehreren Koronararterienästen eine teils mäßige, teils höchstgradige Stenosierung der Gefäßlumina durch zahlreiche fibröse Intimapolster, die in einem Falle auch durch einen frischeren parietalen Thrombus abgedeckt waren. Die Lamina elastica interna war an einer Stelle segmental zerstört, das Binde- bzw. Narbengewebe durchsetzte hier auch die Media und reichte weit in die Adventitia hinein. Somit entstand der Eindruck

einer segmental betonten, weitgehend abgeklungenen und vernarbten, hochgradig einengenden Arteriitis. Dieser Befund ließ sich durchaus mit einer abgeheilten Panarteriitis nodosa vereinbaren (Abb. III).

Die pathohistologischen Nierenveränderungen ließen sich als eine Vaskulitis der interstitiellen mittelgroßen und kleinen Arterien interpretieren, wobei die Glomeruli und Tubuli keinen wesentlichen pathologischen Befund aufwiesen. Geradezu typisch für die Panarteriitis nodosa der Nieren ist die sektorförmige Infarzierung im Bereich von Gefäßstenosen, wie sie sich in mehreren Schnitten darstellten, wobei es sich um unterschiedlich alte Infarkte handelte. Dies bedeutet, daß hier verschiedene Entwicklungsstadien der Gefäßentzündung vorlagen, die einen für die Panarteriitis nodosa fast pathognomischen Befund darstellten. (Abb. IV - VI)

In der Leber ließen sich teils polsterförmige, teils konzentrische Intimaproliferationen der Leberarterien erkennen, wobei einige der Gefäße verschlossen waren. Dieser Befund entspricht auch verschiedenen Stadien einer Vaskulitis. Interessant waren die unterschiedlich stark ausgeprägten Leberzellnekrosen, die Ausdruck einer abgelaufenen, aber jetzt nicht mehr aktiven Hepatitis zu sein schienen. Wenn es sich nur um die Folge einer entzündlich bedingten Gefäßstenose mit Obliteration gehandelt hätte, würde man hier eher einen anämischen Infarkt erwarten. Da aber ein Zusammentreffen einer Hepatitis B und einer Panarteriitis nodosa häufig beschrieben worden ist, wobei über die möglichen pathogenetischen Zusammenhänge bisher keine eindeutige Klarheit besteht, würde dieser Befund eher für die Panarteriitis nodosa und gegen die Thrombangiitis obliterans sprechen. Daß ein Kontakt mit dem Hepatitis-B-Antigen stattgefunden haben mußte, erklärt sich aus

Abb. III
Herz: Einengende, segmentale, transmurale Fibrose eines intramuralen Kranzarterienastes (ohne floride Entzündungszeichen oder Nekrosen).
HE, 280 x

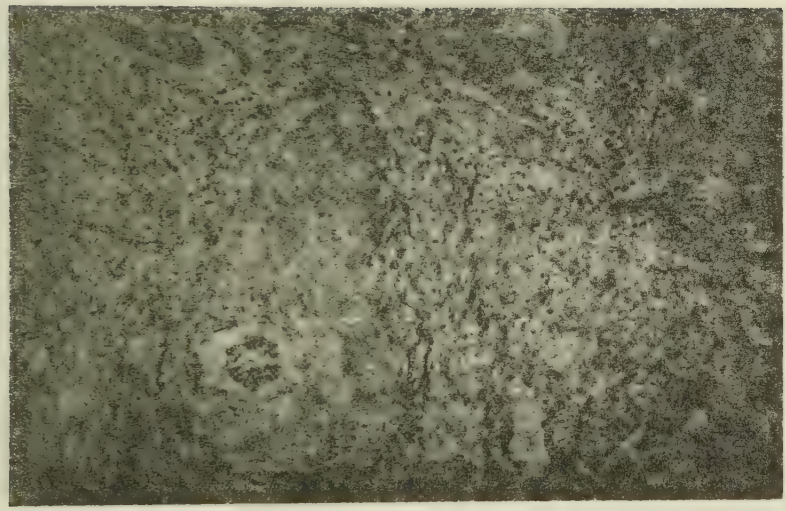


Abb. IV

Niere: Noch gering proliferierende, fibrosierende, intrarenale Arteriopathie mit kleiner Restlichtung. Segmentale Wanddestruktion.

EVG, 280 x

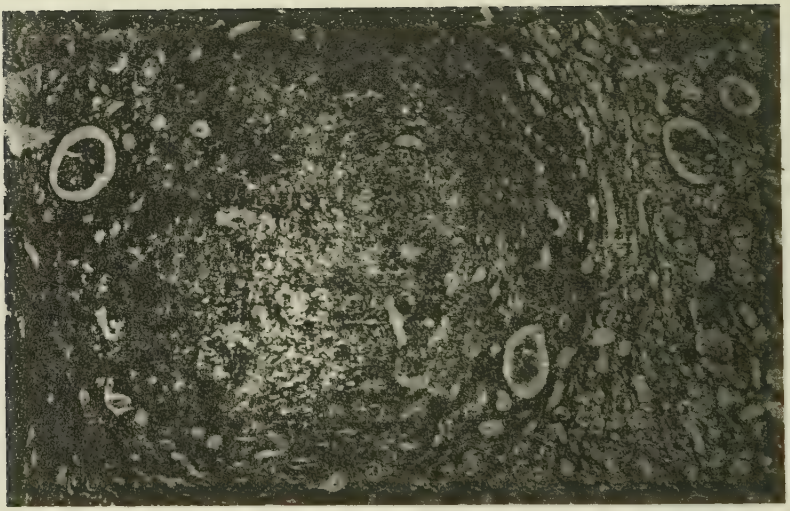


Abb. V
Niere: Fortgeschrittene, höchstgradig einengende, intrarenale Arteriopathie mit minimaler Rekanalisation und noch nicht abgeräumten restlichen Gefäßwandnekrosen.
PTHA, 280 x

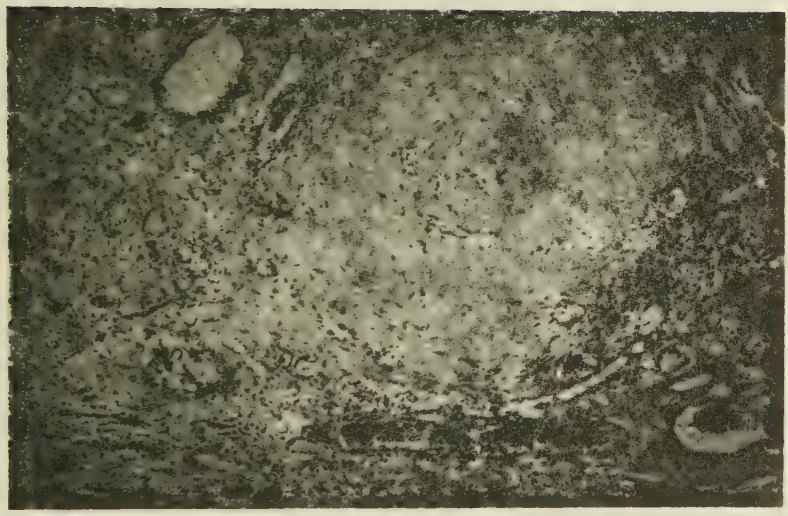


Abb. VI
Niere: Vollständige fibröse Lichtungsobliteration und Vernarbung aller Gefäßwandschichten entsprechend einer intrarenalen Arteriopathie im Narbenstadium.
HE, 280 x

der Tatsache, daß Anti-HB_s und Anti-HB_c serologisch nachgewiesen wurden. Die Cholestase dagegen muß nicht unbedingt als Ausdruck der Angiitis sondern eher als Folge der intensiv-medizinischen Maßnahmen (Beatmung, parenterale Ernährung etc.) angesehen werden.

Im Bereich des Gastrointestinaltraktes fand man lediglich eine fleckförmig betonte, jedoch geringe ischämische Enteritis vor, so daß auch hier eine Vaskulitis abgelaufen sein mußte. Die Arterienveränderungen waren jedoch nicht so typisch für eine der beiden hier betrachteten Arteriitiden. Die Mesenterialarterienäste zeigten zuweilen fibröse Lumeneinengungen bzw. -obliterationen, jedoch ohne beweisende Anhaltspunkte für eine Panarteriitis nodosa oder Thrombangiitis obliterans.

Die Lungen imponierten mit den Zeichen einer sehr ausgedehnten, alle Lappen füllenden, teils frischen, teils in Organisation befindlichen konfluierten Bronchopneumonie, mit einer zusätzlich komplizierenden Pilzpneumonie. Auffallend war, daß vaskulitische Veränderungen völlig fehlten. Dieser Befund korreliert weitgehend mit Literaturberichten, die eine Lungenbeteiligung vor allem bei der Panarteriitis nodosa als äußerst selten beschreiben. Allerdings herrscht hier eine erhebliche Meinungsverschiedenheit (HUNNINGHAKE und FAUCI - 71). Die festgestellte Bronchiolitis zählt nicht zu den vaskulitischen Komplikationen, die pulmonalen hyalinen Membranen sind sicherlich als Beatmungsfolge einzustufen. Die beschriebenen diskreten Lungenblutungen sind eher als Reanimationsfolge bzw. Manipulation bei der Bronchialtoilette erfolgt. Als Ausdruck einer pulmonalen Purpura bei einer Vaskulitis erscheinen sie sehr unwahrscheinlich.

Die Pankreasarterien zeichneten sich durch eine Intimafibrose aus, die zu Lumeneinengungen führte. An einer Stelle wurde eine herdförmige Destruktion der Arterienwand beobachtet, wie sie eher für die Panarteriitis nodosa typisch ist. Ein klinisches Korrelat zu diesem Befund war zwar nicht feststellbar, allerdings befand sich der Patient in den letzten 15 Tagen vor seinem Tode in einem weitgehend komatösen Zustand, so daß hier eine Maskierung durchaus vorgelegen haben könnte.

Prostata und Hoden zeigten einwandfrei vaskulitische Veränderungen, die häufiger bei der Panarteriitis nodosa als bei der Thrombangiitis obliterans vorkommen. Sogar MOSKOWITZ et al (108) und FROHNERT und SHEPS (43) empfahlen, bei Verdacht einer Panarteriitis nodosa eine Hodenbiopsie durchzuführen, da die Chancen eines positiven Befundes hier mitunter am größten sind.

Wie aus den histomorphologischen Befunden ersichtlich, konnten trotz eingehender Untersuchungen keine frischen entzündlichen Veränderungen an den Gefäßen entdeckt werden, obwohl die Grundkrankheit doch als Vaskulitis post mortem eingestuft wurde. Es mußte deswegen ein Grund dafür vorliegen, weshalb solche frischen entzündlichen Läsionen nicht mehr zu finden waren. Am ehesten läßt sich diese Beobachtung im Rahmen der vorgenommenen Therapiemaßnahmen erklären, wobei die Corticosteroidtherapie möglicherweise für diese Beeinflussung anzuschuldigen ist. Die Corticosteroide wurden erst zu Beginn der Terminalphase der Erkrankung eingesetzt, die Therapie erfolgte aber während der gesamten präterminalen Phase bis zum Tode des Patienten. Die Indikation zur Durchführung dieser Behandlung ergab sich aus dem Schockzustand, in dem sich der Patient befand.

Die Therapie der Panarteriitis nodosa mit Corticosteroiden wurde Anfang der fünfziger Jahre eingeführt (ROSE et al - 143; GOLDMAN et al - 52; BAGGENSTOSS et al - 3; STILLMAN - 161). Seit Einführung der Steroidtherapie sind inzwischen mehrere Publikationen erschienen, die die Auswirkung dieser Behandlung auf die Gefäßveränderungen aufzeigten. Es gibt allerdings nur wenige Kasuistiken, bei denen es zu einer kontrollierten histomorphologischen Untersuchung der Steroidwirkung auf die verschiedenen Entwicklungsstadien der Panarteriitis nodosa gekommen ist. Insgesamt wurde über weitgehende Vernarbungen und Gefäßobliterationen berichtet, vor allem mit anämischen Infarzierungen der den Gefäßen nachgeschalteten Organe, wobei dann meist pathologisch-anatomische Besonderheiten der Grunderkrankung nicht mehr oder nur schwer erkennbar waren. 1970 untersuchten SAILER et al (145) post mortem einen Fall von Panarteriitis nodosa bei einem jungen Patienten, der intra vitam mit Steroiden bei nachgewiesener Erkrankung behandelt wurde. Sie fanden endangiitische Wucherungen, jedoch ohne frische entzündliche Gefäßinfiltrate, obwohl solche vor dem Tode im Rahmen einer Muskelbiopsie als eine akute Panarteriitis nodosa diagnostiziert worden waren. Als Folge von Gefäßobliterationen wurden anämische Infarkte an mehreren Organen festgestellt. Ähnlich berichteten LÜCHTRATH et al (97) über einen Patienten, bei dem zu Lebzeiten eine Panarteriitis nodosa histologisch nachgewiesen und mit Prednison behandelt worden war. Nach seinem Tode fanden sich autoptisch keine Zeichen einer floriden Arteriitis mehr, sondern Narben und Gefäßverschlüsse. NYGAARD und FLATMARK (115) veröffentlichten 1973 eine Kasuistik über einen 21-jährigen Mann, der an einer akuten Arteriitis verstarb. Autoptisch wurde eine diffuse obliterierende Endarteriitis festgestellt, bei der Media und Adventitia intakt und nicht angiitisch verändert waren.

Bei diesem Patienten war die genaue histomorphologische Klassifizierung der Gefäßläsionen erschwert, zumal er auch intra vitam mit Steroiden behandelt wurde. Auch SIMON et al (154) konnten über einen Patienten von Panarteriitis nodosa berichten, der über einen längeren Zeitraum vor dem Tode Corticosteroide erhielt und histopathologisch ante und post mortem studiert werden konnte. Sie fanden autoptisch, daß die aktiven entzündlichen Gefäßveränderungen beseitigt waren, wobei die gründliche histologische Aufarbeitung der erkrankten Gefäßgebiete eine Umwandlung des akut-entzündlichen Prozesses in Narbengewebe ergab. Ähnliche Veränderungen stellten KEETON et al (78) in ihrer Kasuistik über einen 29-jährigen Patienten fest, der ebenfalls zu Lebzeiten mit Prednison behandelt worden war. Auch in diesem Fall handelte es sich um eine Panarteriitis nodosa.

Unter Berücksichtigung dieser Beobachtungen und überträgt man diese Erkenntnisse auf den hier geschilderten Fall, scheint die Wirkung von Steroiden auf die Gefäßveränderungen im Rahmen der Panarteriitis nodosa eine nicht unerhebliche Rolle gespielt zu haben, wobei die Folge der Therapie eine völlige Beseitigung der Vaskulitiszeichen war. Es kann sich bei dem Patienten als Grundkrankheit nur um eine Panarteriitis nodosa gehandelt haben, zumal eine Steroidtherapie bei der Thrombangiitis obliterans nicht eingesetzt wird und die oben beschriebene Wirkung nicht bekannt ist. Entscheidend für das weitere Schicksal der Patienten scheint die Tatsache zu sein, daß die gewebliche Ausheilung der arteriitischen Läsionen zu vaskulärer Funktionsminderung, Stenosen oder Obliterationen mit deletären Auswirkungen führen kann, wie es sich hier doch gezeigt hat.

Nachdem die bisher erörterten klinischen, laborchemischen und histopathologischen Befunde des hier diskutierten Falles eindeutig auf die Panarteriitis nodosa als Grundkrankheit hindeuten, muß eine differential-diagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Gefäßentzündungen (außer der bisher ausführlich behandelten Thrombangiitis obliterans) vorgenommen werden, um die Diagnose des Krankheitsbildes als Panarteriitis nodosa endgültig akzeptieren zu können. In Betracht kommen vor allem folgende Angiitiden aus dem Spektrum der Vaskulitiden:

a) die allergische Granulomatose (Churg-Strauß),
b) die Wegenersche Granulomatose,
c) die Hypersensitivitätsangiitis mit ihren zahlreichen Subgruppen,
d) die Riesenzellarteriitiden (Arteriitis temporalis und Takayasu-Krankheit,
e) das mukokutane Lymphknoten-(Kawasaki)Syndrom,
f) das sog. "overlap syndrome" (überlappendes Syndrom).

Gegen die allergische Granulomatose-Churg-Strauß spricht die Tatsache, daß bei dem Patienten ein Asthma bronchiale anamnestisch nicht bekannt war, außerdem fehlten zweifelsfrei die Zeichen einer Lungenbeteiligung, die eine Conditio sine qua non dieses Krankheitsbildes darstellt (FAUCI et al - 39). Darüber hinaus konnten weder eine Eosinophilie im peripheren Blut noch eosinophile Infiltrate mit Granulomen und Riesenzellen im histopathologischen Lungenbefund festgestellt werden.

Bezüglich der Wegenerschen Granulomatose wurde bei dem Patienten eine Infektion der oberen Luftwege vermißt, ebenso pulmonale kavitäre Infiltrate, die charakteristisch für diese Erkrankung sind. Es fehlte ebenso eine fokale und segmentale Glomerulitis der Nieren, wie man sie bei

der Wegenerschen Krankheit erwarten würde. Histomorphologisch fanden sich keine Granulome mit Riesen- und Epitheloidzellen, wie sie hätten vorhanden sein müssen.

Die Hypersensitivitätsangiitiden umfassen eine große und heterogene Gruppe von Gefäßentzündungen, die vorwiegend die kleinen Arterien befallen, im Gegensatz zu der klassischen nekrotisierenden Angiitis der Panarteriitis nodosa. Außerdem ist der Hautbefall fast pathognomisch, ein Befund, der bei dem Patienten nicht nachweisbar war. Es ist ferner inzwischen allgemein bekannt, daß diese Gruppe der Angiitiden durch eine hypersensitive Reaktion auf verschiedene Antigene ausgelöst werden, was bei dem Patienten nicht verifizierbar war. Somit scheiden sie aus der differential-diagnostischen Erwägung aus.

Betrachtet man die sog. Riesenzellarteriitiden, so fällt sofort auf, daß sie vorwiegend Frauen befallen, eine Tatsache, die in diesem Fall schon nicht zutrifft. Charakteristisch für beide Erkrankungen ist das Vorkommen von Riesenzellen in den betroffenen Gefäßen, wie sie wiederum hier nicht nachzuweisen waren. Damit kommt auch diese Gruppe der Vaskulitiden nicht als Grundkrankheit in Frage.

Im Hinblick auf das mukokutane Lymphknoten- bzw. Kawasaki-Syndrom handelt es sich um eine Krankheit, die fast ausschließlich Säuglinge und Kleinkinder befällt. Charakteristisch bzw. pathognomisch ist das Auftreten von cervikalen Lymphomen und ausgeprägten Hautveränderungen, die jeweils bei dem Patienten eindeutig fehlten. Pathohistologisch können mehrere Arterien befallen sein, aber die Koronararterien stellen die häufigste Manifestationsstelle dar. Normalerweise ist die Erkrankung selbstlimitierend,

und die meisten Patienten überleben sie unbeschadet. Nur wenn die Koronararterien massiv betroffen sind, kann ein plötzlicher Tod auftreten.

Ein nicht unwesentliches differential-diagnostisches Problem stellt schließlich das sog. "overlap syndrome" der nekrotisierenden Vaskulitiden dar. Dieses Syndrom vereint Merkmale der klassischen Panarteriitis nodosa, der allergischen Granulomatosen und der Hypersensitivitätsangiitiden. Große und kleine Arterien ebenso wie Kapillaren und Venolen können im Rahmen des vaskulitischen Prozesses mitbetroffen sein. Allergie-Anamnese zusammen mit eosinophilen Infiltraten verschiedener Organe können gleichzeitig vorkommen. Als typisches Beispiel stellten HUNNINGHAKE und FAUCI (71) einen Patienten vor mit Renalarterienaneurysmen wie bei der Panarteriitis nodosa, aber auch einer Vaskulitis der Haut und Lungen wie bei der Hypersensitivitätsangiitis. Nach FAUCI et al (39) ist es möglich, daß die Beteiligung von Gefäßen verschiedener Größe, der Nachweis oder das Fehlen von Granulomen, einer Lungenbeteiligung oder einer anderen Organmanifestation den Grad bzw. die Chronizität einer Antigenexposition wiederspiegeln, die der Variabilität genetischer oder immunregulatorischer Mechanismen bzw. anderer bisher nicht identifizierter Faktoren unterworfen ist. Bezogen auf den hier diskutierten Fall scheint ein solches Syndrom nicht vorgelegen zu haben, zumal klinische und histomorphologische Zeichen anderer Vaskulitiden als der Panarteriitis nodosa nicht festgestellt wurden.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einem 30-jährigen Patienten war es zunächst weder intra vitam noch post mortem gelungen, eine obliterierende und stenosierende Arteriopathie zu diagnostizieren. Erst die histomorphologischen Veränderungen an einigen Arterienprovinzen ergaben den Hinweis, daß es sich entweder um eine Panarteriitis nodosa oder eine Thrombangiitis obliterans gehandelt hat, wobei eindeutig charakteristische Gefäßveränderungen des einen oder anderen Gefäßleidens nicht anzutreffen waren. Erst die eingehende Betrachtung der klinischen Erscheinungen, des Verlaufes und doch noch der pathologisch-anatomischen Befunde, läßt eine nähere Abgrenzung der Grunderkrankung vornehmen, wobei eher zugunsten der Panarteriitis nodosa als der Thrombangiitis obliterans entschieden werden muß.

Alter und Geschlecht des Patienten waren für beide Erkrankungen typisch, so daß hiervon keine entscheidende Hilfe zu erwarten war. Der Beginn der Erkrankung mit anhaltendem Fieber, begleitet von den Symptomen allgemeiner Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Gewichtsverlust, uncharakteristischer epigastrischer Schmerzen sowie das Fehlen thrombophlebitischer Veränderungen und Zeichen eines Ischämie-Syndroms der unteren Extremitäten sprachen weitgehend für die Panarteriitis nodosa und gegen die Thrombangiitis obliterans. Hinzu kam, daß bei den laborchemischen Analysen eine Anämie, Leukozytose, maximale Blutsenkung, positive Rheumafaktoren und eine entzündliche Dysproteinämie festzustellen waren, die sämtlich eher mit dem klinischen Bild einer Panarteriitis nodosa und nicht dem einer Thrombangiitis obliterans vereinbar waren. Daß zunächst der Verdacht auf eine Infektionskrankheit bestand, ist unschwer auf die oben geschilderte Symptomatik

zurückzuführen. Es ist durch die weitere serologische Diagnostik gelungen, eine Infektion als Ursache der Beschwerden auszuschließen. In der Vermutung es handele sich um eine sog. Kollagenose oder auch ein Malignom, wurden weitere diagnostische Maßnahmen veranlaßt (Sternalpunktion, Lymphknotenhistologie), die sich jedoch für die Diagnosestellung als unergiebig erwiesen. Eine Muskel- bzw. Hautbiopsie, die eventuell hätte weiterführen können, wurde nicht vorgenommen. Durch den dramatischen, dann sehr kurzen und schließlich deletären Verlauf, konnte eine Diagnose intra vitam nicht mehr gestellt werden. Die histomorphologisch erhobenen Befunde an einigen Arterien führten dann zur Diagnose einer obliterierenden Arteriopathie, die zwischen der Panarteriitis nodosa und der Thrombangiitis obliterans zu klassifizieren war. Das Ziel dieser Studie war es schließlich, eine genaue Abgrenzung des Gefäßleidens vorzunehmen und den Nachweis zu erbringen, daß es sich bei der Grunderkrankung doch um die Panarteriitis nodosa und nicht die Thrombangiitis obliterans gehandelt hat.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ASANG,E. und MITTELMEIER,H.: Die systematisierte Endangiitis obliterans. Arch. Kreisl. Forsch. 26, 143 (1957)

2. ASANG,E. und MITTELMEIER,H.: Die Bedeutung der End- und Thrombangiitis der inneren Organe für die Chirurgie. Bruns Beitr. klin. Chir. 195, 219 (1957)

3. BAGGENSTOSS,A.H., SCHICK,R.M. and POLLEY,H.F.: The effect of cortisone on the lesions of periarteritis nodosa (Abstract). Am.J.Path. 26, 709 (1950)

4. BAKER,A.L., KAPLAN,M.M., BENZ,W.C., SIDEL,J.S. and WOLFE,H.J.: Polyarteritis associated with Australia-antigen-positive hepatitis. Gastroenterology, 62, 105 (1972)

5. BANJI,A., SALISBURY,R.: Cytomegalovirus and vasculitis. Br. Med. J. 1, 623-4 (1978)

6. BECKER,J.: Akute Porphyrie und Periarteriitis nodosa in der Neurologie. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie. Heft 92. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1961

7. BEITZKE: Über einen Fall von Arteriitis nodosa. Virchow Arch. Pathol. Anat. 199, 214 (1910)

8. v.BILLROTH,Th.: Jahresber. 1.Chir. Univ.Kl. Wien 1871 und 1873

9. BLENCKE,B., WOLTER,J., AHLES,E., SCHIMRIGK,K.: Dünndarmgangrän bei nekrotisierender Panarteriitis. Bruns. Beitr. klin. Chir. 219, 583 (1972)

10. BLOCK,W.: Die neurovegetativen Grundlagen und die chirurgischen Beeinflussungsmöglichkeiten der Durchblutungsschäden. Bruns Beitr. klin. Chir. 177, 613 (1948)

11. BORCHARD: Beiträge zur primären Endarteriitis obliterans. Dtsch. Zschr. Chir. 44, 133 (1897)

12. BUERGER,L.: Thrombangiitis obliterans: A study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. Amer.J.Med.Sc. 136, 567 (1908)

13. BUERGER,L.: Thrombophlebitis migrans der oberflächlichen Venen bei Thrombangiitis obliterans. Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 21, 353 (1910)

14. BÜRGER,M.: Klinische Fehldiagnosen. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1953

15. BUNGE: Zur Pathogenese und Therapie der verschiedenen Formen der Gangrän an den unteren Extremitäten. Arch. klin. Chir. 62, 179 (1900)

16. BUTZENGEIGER,K.-H.: Über periphere Zirkulationsstörungen bei chronischer Arsenvergiftung. Klin.Wschr. 19, 523 (194

17. CEELEN,W.: Über Extremitätenbrand. Langenbecks Arch. klin. Chir. 173, 742 (1932)

18. CLAMAN,H.N., KARR,R.M., KOHLER,P.F., MASS,M.F., MCINTOSH,R.M., SAMS,W.M., SMALL,P., STANFORD,R.E., THORNE,E.G.: Systemic vasculitis. J.Allerg.Clin.Immun. 54, 54 (1974)

19. CLARK,E., KAPLAN,B.I.: Endocardial, arterial and other mesenchymal alterations associated with serum disease in man. Arch.Path. 24, 458 (1937)

20. CONN,D.L., MCDUFFIE,F.C., HOLLEY,K.E., SCHROETER,A.L.: Immunologic mechanisms in systemic vasculitis. Mayo Clin.Proc. 1976. 51(511-8)

21. CORELLI,F.: Panminerva Med. 7 (1965):7

22. DIETRICH,A.: Endothelreaktion und Thrombose. Münch.med.Wschr. 76, 272 (1929)

23. DIETRICH,A.: Thrombose, ihre Grundlagen und ihre Bedeutung. Berlin-Wien 1932

24. DIETRICH,A.: Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie. Klin.Wschr.I, 54 (1931)

25. DIXON,F.J.: Experimental serum sickness. In: Immunological Disease (Ed.M.Samter) Boston,Little,Brown & Co. 1971

26. DIXON,F.J.: Glomerulonephritis and Immunpathology. In: Immunbiology (eds.R.A.Good,D.W.Fisher). Stamford, Conn.Sinauer Ass.Ind.Publ. 1973

27. DOERR,W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes. In: Handbuch der Allgemeinen Pathologie. 3. Band, 4. Teil. Springer Verlag. 1970

28. DÖLLE,W., WENIG,W., SCHOMERUS,H., MALCHOW,H.: Malabsorption bei HB_s-Ag-positiver Panarteriitis nodosa. Z.Gastroent. 14, 342 (1976)

29. DOHERTY,M., BRADFIELD,J.W.: Polyarteritis nodosa associated with acute cytomegalovirus infection. Ann.Rheum.Dis. 40, 419-21 (1981)

30. DRUEKE,T., BARBARNEL,C., JUNGERS,P., DIGEON,M., POISSON,M., BRIVET,F., TRECAN,G., FELDMANN,G., CROSNIER,J., BACH,J.F.: Hepatitis B antigen-associated periarteritis nodosa in patients undergoing long-term hemodialysis. Amer.J.Med. 68, 86 (1980)

31. DÜRCK,H.: Die sogenannte Thrombangiitis obliterans im Rahmen der infektiös-toxischen Gefäßentzündungen. Zbl. Path.48, Erg.-H. 272 (1930)

32. DÜRCK,H.: Die Periarteriitis nodosa im Rahmen der Allgemeininfektion. Münch.Med.Wschr.I, 173 (1931)

33. DUFFY,J., LIDSKY,M.D., SHARP,J.T., DAVIS,J.S., PERSON,D.A., HOLLAND,F.B., MIN,K.-W.: Polyarthritis, polyarteritis and hepatitis B. Medicine (Baltimore) 55, 19-37. 1976

34. EDGE,J.R., FAZLULLAH,S. and WARD,J.: Hypersensitivity angiitis. Report of a case. Lancet 1955, 1153 - 1155.

35. EISEN,M.E.: Coexistence of Thrombangitis obliterans and Arteriosclerosis: Relationship to smoking. J.Amer.Geriatr.Soc. 14, 846 - 858 (1966)

36. EMMRICH,R., PETZOLD,H.: Über den Lokalisatoreffekt in der Pathogenese der experimentellen Endoangiitis. Klin.Wschr. 1952, 488

37. ERB,W.: Über Dysbasia angiosclerotica ("intermittierendes Hinken") Münch. med. Wschr. 1, 905 (1904)

38. FAHR,F.: Maligne Nephrosklerose und Periarteriitis nodosa. Dtsch. med. Wschr. 1223 (1941)

39. FAUCI,A.S., HAYNES,B.F., KATZ,P.: The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. Ann. Int. Med. 89, 660 (1978)

40. FERRARI: Über Polyarteriitis acuta nodosa (sogenannte Periarteriitis nodosa) und ihre Beziehungen zur Polymyositis und Polyneuritis acuta. Beitr.path.Anat. 34, 350 (1903)

41. FONTAINE: Europäisches Gespräch, Darmstadt am 11.u.12.XI.1955 "Angiologie im Rahmen der Gesamtmedizin".

42. FRIEDLÄNDER,E.: Über Arteriitis obliterans. Med.Zbl.4,65(1876)

43. FROHNERT,P.P., SHEPS,S.G.: Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. Am.J.Med. 43, 8 (1967)

44. FUCHSIG,P.: Über Endangiitis obliterans und Frostgangrän. Chir. 19, 314 (1948)

45. FUGAZZOLA,F.: Skelettveränderungen bei Buergerscher Erkrankung. Ann.Radiol.Fisica med. 12, 1 (1938)

46. FYE,K.H., BECKER,M.J., THEOFILOPOULOS,A.M., MONTSOPOULOS,H., FELDMAN,J.L., LALAL,N.: Immune complexes in hepatitis B antigen-associated periarteritis nodosa. Detection by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity cell and the Raji cell assay. Amer.J.Med. 62, 783 (1977)

47. GERBER,M.A., BRODIN,A., STEINBERG,D., VERNACE,S., YANG, Chen-Ping, PARONETTO,F.: Periarteritis nodosa, Australia antigen and lymphatic leukemia. New Engl.J.Med. 1, 14 (1972)

48. GEYER,L.: Über die chronischen Hautveränderungen beim Arsenicismus und Betrachtungen über die Massenerkrankung in Reichstein in Schlesien. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 13, 221 (1898)

49. GOCKE,D.J., HSU,K., MORGAN,C., BOMBARDIERI,S., LOCKSHIN,M., CHRISTIAN,C.L.: Association between polyarteritis and Australia antigen. Lancet II 1149 (1970)

50. GOCKE,D.J.: Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Amer.J.med.Sci. 270, 49 (1975)

51. GOCKE,D.J., HSU,K., MORGAN,C., BOMBARDIERI,S., LOCKSHIN,M., CHRISTIAN,C.L.: Vasculitis in association with Australia antigen. J.Allerg.clin.Immun. 54, 54 (1974)

52. GOLDMAN,R., ADAMS,W.S., BECK,W.S., LEVIN,M., BASSETT,S.H. and WHITE,A.: The effect of ACTH on one case of periarteritis nodosa. In: Proceedings of the First Clinical ACTH Conference, p.437. Edited by Mote,J.R. Philadelphia, 1950 Blakiston Co.

53. GOODMAN,M.D., PORTER,D.D.: Cytomegalovirus vasculitis with fatal colonic hemorrhage. Arch.Pathol.Lab.Med. 96, 281-4 (1973)

54. GRASMANN,M.: Über die Spontangangrän der Extremitäten Jugendlicher. Münch.med.Wschr. 75, 1679 (1928)

55. GRIESHAMMER,W.: Beitrag zur allergisch-hyperergischen Gefäßerkrankungen. Frankf.Zschr.Path.53, 136 (1939)

56. GRIFFITH,G.C., VURAL,I.L.: Polyarteritis nodosa: A correlation of clinical and postmortem findings in seventeen cases. Circulation, 3, 481 (1951)

57. GRÜBER,G.B.: Kasuistik und Kritik der Periarteriitis nodosa. Zbl.HerzKrkh. 18, 145 (1926)

58. GRÜBER,G.B.: Zur Buergerschen Thrombangiitis obliterans. Zbl.Path. 46, 290 (1929)

59. GRÜBER,G.B.: Gefäßstörung und Gangrän. Zschr.Kreisl.Forsch. 23, 537 (1931)

60. GRÜBER,G.B.: Zur Frage der Periarteriitis nodosa mit besonderer Berücksichtigung der Gallenblasen- und Nierenbeteiligung. Virch.Arch.path.Anat. 258,441 (1925)

61. HART: Die Meso-Periarteriitis. Berl.klin.Wschr.1909 II,1305

62. HASSELBACH,H.v.: Die Endangiitis obliterans. Arb.u.Gesch. H.36 (1939)

63. HEGGLIN,R.: Differential-Diagnose Innerer Krankheiten. 10. Aufl. Stuttgart: Thieme 1966

64. HENNING,N., SCHEIFFARTH,F.: Die Kollagenkrankheiten und das Problem der Autosensibilisierung. Dtsch.Med.Wschr. 85, 133 (1960)

65. HOFFMANN,G.S., FRANCK,W.A.: Infectious mononucleosis, autoimmunity and vasculitis: a case report. JAMA, 241, 2735 - 6(1979)

66. HOLSINGER,D.R., OSMUNDSON,P.J., EDWARDS,J.E.: The heart in periarteritis nodosa. Circulation, 25, 610 (1962)

67. HOPPS,H.C., WISSLER,R.W.: Experimental production of generalised arteritis and periarteritis (periarteritis nodosa). J.Lab.clin.Med. 31, 939 (1946)

68. HORSCH,A.K., BRECHEMEIER,D., ROBERT,L., HORSCH,S.: Anti-Elastin-Antikörper bei der Thrombangiitis obliterans (Morbus v.Winiwarter-Buerger) Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 83, 1758-60 (1977)

69. HORTON,B.: The outlook in thrombo-angitis obliterans. J.Amer.Med.Ass. 111, 2184 (1938)

70. HÜTTEROTH,T.H., ARNOLD,W., HOPF,U., MEYER zum BUSCHENFELDE, K.H.: Zirkulierende Immunkomplexe bei akuter Virushepatitis, chronisch-aktiver Hepatitis und Panarteriitis nodosa. Z.Gastroent. 16, 395 (1978)

71. HUNNINGHAKE,G.W., FAUCI,A.S.: Pulmonary involvement in the collagen vacular diseases. Amer.Rev.resp.Dis. 119, 471 (1979)

72. JAMES,T.N., BIRK,R.E.: Pathology of the cardiac conducting system in polyarteritis nodosa. Arch.Intern.Med. 117, 561 (1966)

73. JEGOROV,M.: Spontangangrän. Nov.Chir.(russ.) 3, 1 (1926)

74. KALK,H., WILDHIRT,E.: Beitrag zum Krankheitsbild der Panarteriitis nodosa. Dtsch.med.Wschr. 79, 803 (1954)

75. KAMIYA,K.: Buergers Disease. Vasc.Dis. 1, 186 (1964)

76. KATZMEIER,F.: Symptomatologie und Differentialdiagnose der Periarteriitis nodosa. Med.Welt. 20, 774 (1951)

77. KAUNITZ,J.: Ergot as the cause of thrombo-angitis obliterans (Buergers disease). Angiology 6, 556 (1955)

78. KEETON,G.R.: Diagnostic and therapeutic problems of Polyarteritis nodosa. S.Afr.Med.J. 56 (16) 634 (1979)

79. KLINGE,F.: Der Rheumatismus. Ergebn.allg.Path.path.Anat. 27 (1933)

80. KNOWLES jr.H.C., ZEEK,P.M. and BLANKENHORN,M.A.: Studies on necrotizing angitis. IV. Periarteritis nodosa and hypersensitivity angitis. Arch.int.Med. 92,789 (1953)

81. KOFF,R.S., WIDRICH,W.C., ROBBINS,A.H.: Necrotizing angitis in a metamphetamine user with Hepatitis B. Angiographic diagnosis, five-month follow-up results and lokalisation of bleeding site. New Engl.J.Med.288,946 (1973)

82. KOMPISCH,M.: Panarteriitis nodosa und chronisch-aggressive Hepatitis. Med.Welt (Stuttg.) 23 N.F. 1664 (1972)

83. KÜNNE: Über Meso-Periarteriitis (Panarteriitis nodosa). Frankfurt Z.Pathol. 5, 107 (1910)

84. KUKIN,N.: Obliterierende Endarteriitis bei Frauen. Sov.Chir. 6, 40 (1934)

85. KUSSMAUL,A., MAIER,R.: Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteriitis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid forthschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Dtsch.Arch.klin.Chir. 484 (1866)

86. LEHMANN,H.: Hepatitis B und Periarteriitis nodosa. Dtsch.Med.Wschr. 106, 626-7 (1981)

87. LEIB,E.S., RESTIVO,C., PAULUS,H.E.: Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. Amer.J.Med. 67, 941-7 (1979)

88. LÉRICHE,R., FROEHLICH,R.: Réalisation expérimentale d'un syndrome vasculaire rappelant la thrombo-angéite de Buerger, de l'origine surrénalienne des oblitérations artérielles et veneuses dans cette maladie. Mém.Acad.Chir. 62, 1032 (1936)

89. LEU,H.J.: Thromboangiitis obliterans von Winiwarter-Buerger. Dtsch.med.Wschr. 101, 113-114 (1976)

90. LEU,H.J., BRUNNER,U.: Zur pathologisch-anatomischen Abgrenzung der Thrombangiitis obliterans von der Arteriosklerose. Dtsch.med.Wschr. 98, 158-161 (1973)

91. LEU,H.J.: Zur Pathologie der Lungenveränderungen bei der Wegenerschen Granulomatose, der primär chronischen Polyarthritis und der Polyarteriitis nodosa. Zbl.allg.Pathol.u.pathol.Anat. 123, 36 (1979)

92. LIAN,C. et SIGUIER,F.: La pan-angiite diffuse nécrosante antité anatomo-clinique nouvelle? Sem.Hôp.Paris 29, 3666-7 (1953)

93. LICKINT,F.: Tabak und Organismus. Stuttgart. Hippokrates-Verlag 1939

94. LINCOLN,M., RICHER,W.A.: A case of periarteritis nodosa with LE-cells apparent complete remission with cortisone therapy. Ann.intern.Med. 41, 639 (1954)

95. LOHSE,R.: Zur klinischen Diagnose der Periarteriitis nodosa. Dtsch.med.Wschr. 77, 47 (1952)

96. LÜCHTRATH,H., WELLER,O., HAMMES,P., SCHAUB,R.: Zur Behandlung der Panarteriitis nodosa mit Immunsuppressiva und Glukokortikoiden. Med.Welt (Stuttg.) 24 N.F.,1129(1973)

97. MAGGI,N., MAZZOCHI,E.: Alterazioni vascolari nell'ipersurrenalismo sperimentale. Arch.ital.Chir. 35,369 (1933)

98. MAINTZ,J., HENNINGSEN,B., ROSENTHAL,M., GUDAT,F.: Panarteriitis nodosa als Ausdruck einer Immunkomplexkrankheit bei persistierendem Australia-Antigen. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 83, 824 (1977)

99. MARTINI,G.A., STROHMEYER,G., SODOMAN,C.P.: Die Panarteriitis nodosa bei chronischer Hepatitis mit Australia-Antigen Nachweis. Dtsch.med.Wschr. 97, 642 (1972)

100. MARTORELL,F.: Endarteriolitis primaria distal necrosante. J.int.Coll.Surg. 15, 770-772 (1951)

101. MASSON,G.M.C., DEL GRECO,F., CORCORAN,A.C., PAGE,I.H.: Acute diffuse vascular disease elicited by renin in rats pretreated with cortisone. Arch.Path. (Chicago) 56, 23 (1935)

102. MCKUSICK,V.A., HARRIS,W.S.: The Buerger syndrome in the orient. Bull.Johns Hopkins Hosp. 109, 241-291 (1961)

103. MCKUSICK,V.A., HARRIS,W.S., GOODMANN,R.M., SHELLEY,W.M., BLOODWELL,R.D., OTTESEN,O.E.: Buergers disease, a distinct clinical and pathologic entity. J.Amer.med.Ass. 181, 5 (1962)

104. MCLOUGHLIN,G.A., HELSBY,C.R., EVANS,C.C., CHAPMAN,D.M.: Association of HLA-A9 and HLA-B5 with Buerger's disease. Brit.Med.J. 2, 1165-1166 (1976)

105. MEULENGRACHT,E., ØLLGAARD: Thrombo-angiitis obliterans (Buergers disease) in uniovular twins. Hospitalstidende 76, 397 (1933)

106. MICHALAK,T.: Immune complex of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. A study of seven necropsy cases. Amer.J.Path. 90, 619 (1978)

107. MOSCOWITZ,R.W., BAGGENSTOSS,A.H., SLOCUMB,Ch.H.: Histopathological classification of periarteritis nodosa: a study of 56 cases confirmed at necropsy. Proc.Mayo Clin. 38, 345-357 (1963)

108. MÜLLER,H.: Panarteriitis nodosa: ZNS-Beteiligung mit Kopfschmerz als klinischem Leitsymptom. Fortschr.Med. 99, 96-9 (1981)

109. NOBLE,T.P.: Thrombo-angitis obliterans in Siam. Lancet 288 (1931)

110. NORDMANN,M.: Kreislaufstörungen und pathologische Histologie. Dresden. 1933

111. NORDMANN,M., REUYS,H.: Thrombose der Extremitätenarterien mit Gangrän der Beine. Zschr.Kreisl.Forsch. 21, 103 (1929)

112. NORPOTH,L.: Thromboangiitis obliterans mit Beteiligung der Abdominalgefäße. Münch.med.Wschr. 79, 1470 (1932)

113. NUSSELT,H.: Über endokrin-vegetative Störungen bei der Buergerschen Thrombo-angiitis obliterans. Arch.Derm.Syph. (Berl.) 169, 29 (1933)

114. NUZUM,J.W., NUZUM,J.W.: Polyarteritis nodosa. Arch.int.Med. 94, 942 (1954)

115. NYGAARD,K., FLATMARK,A.: Mesenteric arteritis with extensive intestinal gangrene.
Arch.Chir.Scand. 139, 470-5 (1973)

116. OHME,W.D., KRON,J., DOERSTE,P., ROESLER,H.: Panarteriitis nodosa unter dem klinischen Bild der terminalen Niereninsuffizienz. Z.Gesamte Inn.Med. 37,309-12 (1982)

117. OKINATA et al: Studies on defense mechanism of body and neurohumoral regulation: on role of n.splanchnicus and adrenal gland upon antibody mobilisation.
Tôhoku J.exp.Med. 55, 389 (1952)

118. OKINATA et al: On relation between hormonal secretion of adrenal cortex and n.splanchnicus.
Tôhoku J.exp.Med. 56, 153 (1952)

119. OPPEL: (1911) Zitat nach HERZBERG 1926

120. OWANO,L.R., SUEPER,R.H.: Polyarteritis nodosa - A syndrome.
Amer.J.chir.Path. 40, 527 (1963)

121. PÄSSLER,H.W.: Zur Genese der Endangiitis obliterans.
Zbl.Chir. 75, 255 (1951)

122. PELLETAN: Chir. Paris 1810. Zit. nach L.v.Schrötter, S. 36, Wien 1899

123. PERLA: An analysis of forty-one cases of thrombangitis obliterans with a report of a case involving the coronaries and the aorta.
Surg.Gyn.Obstetr. 41, 21 (1925)

124. PETZOLD,H.: Die experimentelle Endoangiitis und ihre medikamentöse Beeinflussung.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 60, 707 (1954)

125. PHANUREK,P., KOHLER,P.F.: Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment.
Am.J.Med. 68, 479-85 (1980)

126. PHINNEY,P.R., FLIGIEL,S., BRYSON,Y.J., PORTER,D.D.: Necrotizing vasculitis in a case of disseminated neonatal herpes simplex infection.
Arch.Pathol.Lab.Med. 106, 64-7 (1982)

127. PORTWICH,F.: Periarteriitis nodosa (Kussmaulsche Krankheit). Erg.inn.Med. 12, 428 (1959)

128. PRINCE,A.M., TREPO,C.: Role of immune complexes involving SH-antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa. Lancet I. 1309-25. 1971

129. RASENACK,U., WÜNSCH,P.H.: Klinik und Morphologie der akuten renalen Hypertonie bei Panarteriitis nodosa. Med.Klin. 69, 1839 (1974)

130. RATSCHOW,M.: Diskussion zu LANGE. Verh.dtsch.Ges.Kreisl.Forsch. 9, 311 (1936)

131. RATSCHOW,M.: Die konservative Behandlung der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. Zbl.ges.inn.Med. 817, 834 (1937)

132. RATSCHOW,M.: Klinik und Therapie der arteriellen Verschlußkrankheiten. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 67, 246 (1961)

133. REDWITZ,v.: 101 Tagg. Ver. Niederrhein-Westfäl. Chir. Diskussion zu ERB. Zbl.Chir. 75, 254 (1950)

134. RICH,A.R.: The role of hypersensitivity in periarteritis nodosa. Bull. Johns Hopkins Hosp. 71, 123 (1942)

135. RICH,A.R., GREGORY,J.E.: The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity. Bull. Johns Hopkins Hosp. 72, 65 (1943)

136. RIEDER,W.: Zur Frage der traumatischen Entstehung der Endangiitis obliterans. Langenbecks Arch.klin.Chir. 193, 737 (1938)

137. ROKITANSKY,C.: Über einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Wien: Kaiserl.Hof- und Staatsdruckerei 1852

138. RÖSSLE,R.: Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündung. Virch.Arch.pathol.Anat. 288, 780 (1933)

139. RÖSSLE,R.: Allergie und Pathergie. Klin.Wschr. 574 (1933)

140. RONCO,P., VERROUST,P., MIGNON,F., KOURILSKY,O., VANHILLE,P., MEYRIER,A., MERY,J.P., MOREL-MAROGER,L.: Immunopathological studies of polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis: a report of 43 patients with 51 renal biopsies. Quart.J.Med. 52, (206) 212-223 (1983)

141. ROSE,G.A., SPENCER,H.: Polyarteritis nodosa. Quart.J.Med. 26, 43 (1957)

142. ROSE,B., PARE,J.A.P., PUMP,K. and STANFORD,R.L.: Preliminary report on adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in asthma. Canad. M.A.J. 62, 6 (1950)

143. ROSSIER,P.H.: Durchblutungskrankheiten in der inneren Medizin. Europäisches Gespräch in Darmstadt am 11. und 12. Nov. 1955 über "Angiologie im Rahmen der Gesamtmedizin".

144. SAILER,S., PAILER,J., BECKER,H.: Über die Periarteriitis nodosa und ihre Verlaufsformen. Wien. Z.inn.Med. 47, (33) 244-260 (1970)

145. SCHATZ,I.J., FINE,G., EYLER,W.R.: Thromboangitis obliterans. Brit.Heart J. 28, 84 (1966)

146. SCHICK,R.M., KVALE,W.F.: Periarteritis nodosa; polyarteritis; panarteritis; necrotizing arteritis; Kussmaul-Maier disease. In: F.A.Kyser: Therapeitics in internal medicine. p. 505. New York: Paul B. Hoeber Inc. 1953

147. SCHOEN,R.: Zur Klinik und Pathogenese der Kollagenkrankheiten. Münch.med.Wschr. 100, 1409 (1958)

148. SCHUMACHER,K.: Panarteriitis und verwandte Krankheitsbilder. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 83, 757 (1977)

149. SCHUMACHER,M.: Zur Diagnostik der Panarteriitis nodosa: Klinische Symptome, Muskel-, Haut- und Ohrläppchenbiopsie. Nervenarzt 50 (1) 46-51 (1979)

150. SIEGMUND,H.: Über einige Reaktionen der Gefäßwand und des Endocards bei experimentellen und menschlichen Allgemeininfektionen. Verh.dtsch.Path.Ges. 20, 260 (1925)

151. SIEGMUND,H.: Bemerkungen zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der Gefäßveränderungen bei peripheren Durchblutungsstörungen. Oeynhauser Ärztevereinskurse, Dresden 1936

152. SIEGMUND,H.: Zbl.Chir. 70, 1558 (1943)

153. SIMON,B., UTZ,G., DÖHNERT,G., SUCHEZKY,H., MÖPL,H., HORSCH,A.K.: Panarteriitis nodosa. Therapie mit Glukokortikoiden und Immunsuppressiva. Med.Klin. 70, 2034-2040 (1975)

154. SPATZ: Über die Beteiligung des Gehirns bei der v.Winiwarter-Buergerschen Krankheit (Thromboangiitis obliterans). Dtsch.Z.Nervenheilk. 136, 86 (1935)

155. SPATZ: Pathologische Anatomie der Kreislaufstörungen des Gehirns. Z.ges.Neurol.Psychiat. 167, 301 (1939)

156. SPITZMÜLLER,W.: Ein Fall von juveniler Nikotingangrän. Wien.klin.Wschr. 55, 3,75 (1942)

157. STAEMMLER,M.: Die Kreislauforgane. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Herausgegeben von Kaufmann-Staemmler. I.Band. 1. Hälfte. W. de Gruyter, Berlin 1955

158. STAEMMLER,M.: Wien. med. Wschr. 104 279 (1954)

159. STERNBERG,C.: Ein Fall von Spontangangrän auf Grund einer Gefäßerkrankung. Wien.klin.Wschr. Nr.37 und 39 (1895)

160. STILLMAN,J.S.: Diskussion zu 52.

161. STROEBE,F.: Polyarteriitis nodosa. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 65, 101 (1959)

162. SZYMANSKI,F.J.: Allergic vasculitis. Ann. Allergy 13, 408 (1955)

163. TEITGE,H.: Die Behandlung der Endangiitis obliterans und des Ulcus cruris mit Sexualhormon. Med.Klin. 1153 (1937)

164. TREPO,C., THIVOLET,J., LAMBERT,R.: Four cases of periarteritis nodosa associated with persistent Australia antigen. Digestion 5, 100 (1972)

165. TREPO,C., ZUCKERMAN,A.J., BIRD,R.C., PRINCE,A.: The role of circulating hepatitis B antigen antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. J.clin.Path. 27, 663 (1974)

166. TREPO,C., THIVOLET,J.: Antigene Australien, Hépatite à virus et périartérite nodeuse. Presse méd. 78, 1575 (1970)

167. VOIGT,M.: Observations on some conditions affecting rate of hormone output by suprarenal cortex. J.Physiol. (Lond.) 103, 317 (1944)

168. WAMBACH,G., FINKE,K., SABOROWSKI,F.: Das klinische Bild der Panarteriitis nodosa. Med.Klin. 75 (26), 917-20 (1980)

169. WEISS,E.: Untersuchungen über die spontane Gangrän der Extremitäten und ihre Abhängigkeit von Gefäßerkrankungen. Dtsch.Zschr.Chir. 40, 1 (1895)

170. WESSLER,S., MING,S., GUREWICH,V., FREIMAN,D.G.: A critical evaluation of thromboangitis obliterans. The case against Buerger's disease. New Engl.J.Med. 262, 1149 (1960)

171. WESSLER,S.: Thromboangitis obliterans: Fact or fancy (Editorial) Circulation 23, 165 (1961)

172. WHITE,J.C.: Vascular and Neurologic Lesions in Survivors of Shipwreck. I. Immersion-foot, Syndrome following Exposure to Cold. New Engl.J.Med. 228, 211 (1943)

173. WIETING,S.: Gefäßparalytische Kältegangrän. Zbl.Chir. 40, 593 (1913)

174. WIETING,S.: Die angiosklerotische Gangrän und ihre operative Behandlung durch arteriovenöse Intubation. Dtsch.med.Wschr. 2, 1217 (1908)

175. WILLENSKY,N.D. and COLLENS,W.S.: Thrombo-angitis in sisters. J.Amer.med.Ass. 110, 1746 (1938)

176. v.WINIWARTER,F.: Über eine eigentümliche Form der Endarteriitis und Endophlebitis mit Gangrän des Fußes. Arch.klin.Chir. 23, 202 (1878)

177. v.WOLFF,Chr., PALME,G.: Die Periarteriitis nodosa. Ein kasuistischer Bericht. Internist (Berl.) 11, 148 (1970)

178. YANOVSKY: Sistems neuro-organo-vegetative en el sindrome trombo-angitis tipo buerger, denominado necroangitis fibrosa obliterante. Sem. méd. (B.Aires) 2, 968 (1936)

179. ZEEK,P.M., SMITH,C.C. and WEETER,J.C.: Studies on Periarteritis nodosa. Amer.J.Path. 24, 889 (1948)

180. ZEEK,P.M.: Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis. New Engl.J.Med. 248, 764-772 (1953)

181. ZIZIC,T.M., CLASSEN,J.N., STEVENS,M.B.: Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. Am.J.Med. 73, 525-31 (1982)

182. ZOEGE von MANTEUFFEL,W.: Über angiosklerotische Gangrän. Arch.klin.Chir. 42, 569 (1891)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. B. Grabensee danke ich für die Überlassung des Themas.
Herrn Prof. Dr. med. W. Hort, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität, möchte ich für die Erlaubnis zur Verwertung der pathologischen Befunde und Herrn Prof. Dr. med. W. Lenz, ehemals Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf, für die freundlichst gewährte Unterstützung bei der Ausarbeitung dieser Befunde meinen ergebensten Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 24. Januar 1942 wurde ich, Dalton Macaulay, in Rotifunk, Sierra Leone, als Sohn des Regierungsbeamten, Oliver P.A. Macaulay, B.A., und seiner Ehefrau Marie, geb. Valcarcel, geboren.

Nach Schulbesuchen in Freetown, Sierra Leone, und später Manchester und Brighton in Großbritannien bestand ich 1963 das Abitur.

Das Studium der Humanmedizin nahm ich an der Universität in St. Andrews in Schottland auf. 1965 kam ich nach Deutschland und setzte mein Studium an der Phillips-Universität in Marburg/Lahn fort, wo ich 1971 das medizinische Staatsexamen mit Erfolg ablegte.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich bis 1972 an den Universitätskliniken in Düsseldorf. Anschließend begann ich am Theresien-Hospital in Düsseldorf mit der Weiterbildung zum Facharzt für innere Medizin, die ich am St. Martinus Krankenhaus, ebenfalls in Düsseldorf, fortsetzte und 1978 mit der Anerkennung als Facharzt für innere Medizin abschloß. Seit 1980 bin ich Oberarzt der inneren Abteilung dieses Krankenhauses.

Ich bin verheiratet und habe zwei Kinder.

ZUSAMMENFASSUNG (Abstract)

Trotz aller unverkennbaren Fortschritte der modernen Medizin verlaufen manche Erkrankungen überraschend deletär, ohne daß man sie zuvor diagnostisch klären oder therapeutisch angehen kann. Wenn dann anschließend auch die pathologisch-anatomische Untersuchung keine eindeutige Diagnose ermöglicht, darf man wohl von einer ungewöhnlichen Erkrankung sprechen.

Es wurde über eine solche Erkrankung berichtet, deren Hauptsymptom das Fieber war. Trotz intensiver diagnostischer und therapeutischer Bemühungen war es nicht gelungen, die Ursache des Fieberzustandes festzustellen. Nach einem relativ kurzen und dramatischen Verlauf kam der Patient ad exitum, wobei zunächst eher die Komplikationen als die Haupterkrankung für den Tod verantwortlich gemacht wurden. Die post mortem vorgenommenen pathologisch-anatomischen Untersuchungen konnten keine eindeutigen Befunde bezüglich der Krankheitsursache erbringen, lediglich Hinweise auf die vorliegende Krankheit. Erst die genaue Betrachtung der klinischen und pathologisch-histologischen Befunde ließ auf eine entzündliche Arteriopathie rückschließen, die eher der Panarteriitis nodosa (Kussmaul'sche Erkrankung) als der Thrombangiitis obliterans (M. Winiwarter-Buerger) entsprach.